

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1927

N°

THÈSE

473

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1927

PAR

Xavier-Louis LECLAINCHE

Né à Toulouse, le 19 avril 1899

L'IMMUNITÉ TRANSMISE

Président : M. F. WIDAL, professeur.

TOULOUSE

IMPRIMERIE OUVRIÈRE

6, Rue Bayard, 6

—
1927

L'IMMUNITÉ TRANSMISE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1927

N°

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1927

PAR

Xavier-Louis LECLAINCHE

Né à Toulouse, le 19 avril 1899

L'IMMUNITÉ TRANSMISE

Président : M. F. WIDAL, professeur.

TOULOUSE

IMPRIMERIE OUVRIÈRE

6, Rue Bayard, 6

1927

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PERSONNEL ENSEIGNANT



Le Doyen..... M. ROGER.

I. Professeurs

MM.

Anatomie.....	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale.....	CUNÉO.
Physiologie.....	ROGER.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie organique et chimie générale.....	DESGREZ.
Bactériologie.....	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale.....	SICARD.
Pathologie chirurgicale.....	LECÈNE.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie.....	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique.....	CARNOT.
Hygiène.....	Léon BERNARD.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée.....	RATHERY.
Clinique médicale.....	N... BEZANÇON. ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	TEISSIER.
Clinique chirurgicale.....	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	LEGUEU.
Clinique d'accouchement.....	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Professeur sans chaire.....	ROUVIÈRE.
Professeur sans chaire.....	BRANCA.

II. Agrégés en exercice

MM.		MM.	
ABRAMI.....	Pathologie médicale.	HEITZ-BOYER....	Urologie.
AUBERTIN.....	Pathologie médicale.	HOLEVACQUE...	Anatomie.
BASSET.....	Pathologie chirurgicale.	HUTINEL.....	Pathologie médicale.
BAUDOUIN.....	Pathologie médicale.	JOYEUX.....	Parasitologie.
BINET.....	Physiologie.	LABBÉ (HENRI)...	Chimie biologique.
BLANCHETIÈRE.	Chimie biologique.	LARDENNOIS....	Pathologie chirurgicale.
BROCQ.....	Pathologie chirurgicale.	LEMAITRE.....	Oto-rhino-laryngologie.
BRULÉ.....	Pathologie médicale.	LÉVY-SOLAL.....	Obstétrique.
CADENAT.....	Pathologie chirurgicale.	LHERMITTE.....	Pathologie mentale.
CHABROL.....	Pathologie médicale.	LIAN.....	Pathologie médicale.
CHAMPY.....	Histologie.	MATHIEU.....	Pathologie chirurgicale.
CHIRAY.....	Pathologie médicale.	METZGER.....	Obstétrique.
CLERC.....	Pathologie médicale.	MONDOR.....	Pathologie chirurgicale.
DEBRÉ.....	Hygiène.	MOURE.....	Pathologie chirurgicale.
I. DE JONG.....	Anatomie pathologique.	MULON.....	Histologie.
DOGNON.....	Physique.	PHILIBERT.....	Bactériologie.
DONZELOT.....	Pathologie médicale.	QUÉNU.....	Pathologie chirurgicale.
DUVOIR.....	Médecine légale.	RICHET fils.....	Physiologie.
ÉCALLE.....	Obstétrique.	SÉZARY.....	Dermatologie et syphili-graphie.
FIESSINGER.....	Pathologie médicale.	VALLÉRY-RADOT (Pasteur)	Pathologie médicale.
GARNIER.....	Pathologie expérimentale.	VAUDESCAL.....	Obstétrique.
GATELLIER.....	Pathologie chirurgicale.	VELTER.....	Ophthalmologie.
HARVIER.....	Pathologie médicale.	VERNE.....	Histologie.

III. Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.		MM.	
GOUGEROT.....	Pathologie médicale.	RETTERER... ..	Histologie.
GUÉNIOT.....	Obstétrique.	TANON.....	Pathologie médicale.

IV. Agrégés chargés de cours de clinique à titre permanent

MM.		MM.	
ALGLAVE.....	Clinique chirurgicale.	LÉRI.....	Clinique médicale.
AUVRAY.....	Clinique chirurgicale.	LCEPER.....	Clinique médicale.
CHEVASSU.....	Clinique chirurgicale.	MOCQUOT.....	Clinique chirurgicale.
LAIGUEL-LAVASTINE....	Clinique médicale.	PROUST.....	Clinique chirurgicale.
LE LORIER.....	Clinique obstétricale.	SCHWARTZ.....	Clinique chirurgicale.
LEREBoullet..	Clinique médicale infantile.	VILLARET.....	Clinique médicale.

V. Chargés de cours

MM. MAUCLAIRE, agrégé.....	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.....		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.....		Éducation physique.
LEDoux-LEBARD.....		Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON GRAND-PÈRE

Le Médecin principal X. LEQUES

Ancien Directeur du Service de Santé de la province d'Oran,
Officier de la Légion d'honneur.

A MON BEAU-PÈRE

Le Docteur Gustave GELEY

Ancien Interne (Médaille d'or) des Hôpitaux de Lyon,
Directeur de l'Institut Métapsychique International.

IN MEMORIAM

A MON PÈRE

Le Professeur E. LECLAINCHE

Membre de l'Institut,
Inspecteur Général, Chef des Services Vétérinaires,
Grand Officier de la Légion d'honneur.

A MON GRAND-ONCLE

Le Médecin principal G. LEQUES

Ancien Directeur du Service de Santé de la IV^e Région,
Officier de la Légion d'honneur.

A MON COUSIN

Le Médecin-Major X. CAZALAS

Médecin des Hôpitaux militaires,
Chevalier de la Légion d'honneur.

MEIS ET AMICIS

A M. le Docteur Emile ROUX

Membre de l'Institut,
Directeur de l'Institut Pasteur,
Grand-Croix de la Légion d'honneur.

En témoignage de profonde admiration.

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur F. WIDAL

Membre de l'Institut,
Professeur de Clinique médicale à la Faculté,
Grand Officier de la Légion d'honneur.

*Avec l'hommage de mon respectueux
attachement et de ma sincère grati-
tude pour la sollicitude et la bien-
veillance qu'il ne cesse de me té-
moigner.*

A M. le Docteur Pierre BAZY

Membre de l'Institut,
Chirurgien honoraire des Hôpitaux,
Commandeur de la Légion d'honneur.

*En témoignage de profonde gratitude
et de respectueuse affection.*

A M. le Professeur agrégé Robert DEBRÉ

Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur.

*En témoignage de reconnaissance pour
son admirable enseignement.*

A MON JURY DE THÈSE

A MES MAÎTRES
DE LA FACULTÉ (1917-1927),
DE L'INSTITUT PASTEUR (cours de microbiologie, 1925),
DE L'INSTITUT D'HYGIÈNE (1927),
DES HÔPITAUX.

Stages :

M. le Professeur P. DELBET (1917-18);
M. le Professeur F. WIDAL (1918);
M. le Docteur ROBINEAU (1920);
M. le Docteur BROUARDEL (1921).

Externat :

M. le Docteur FREDET (1921-22);
M. le Docteur LAUBRY (1922-23);
M. le Docteur F. WIDAL (1923-24);
M. le Professeur agrégé MÉRY (1924-1925);
M. le Professeur agrégé DEBRÉ (1924-1925);
M. le Docteur ARMAND-DELILLE (1925).

A MM. les Professeurs agrégés :
M. BRULÉ, Pasteur VALLERY-RADOT
Médecins des Hôpitaux.

A MM. les Docteurs :
MAY, MOREAU, GAUTHIER
Médecins des Hôpitaux.

A MM. les Docteurs :
Louis BAZY, J.-Ch. BLOCH, GIRODE
Chirurgiens des Hôpitaux.

A MM. les Docteurs :
BACH, BERTRAND-FONTAINE, BOCCAGE,
BONNECAZE, HILLEMAND, LAMARRE,
Jean MICHAUX, OBERLAIN, OLLIVIER, OURY,
PETIT-DUTAILLIS, ROUTIER, SEMELAIGNE,
WALSER
Anciens internes des Hôpitaux.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
AVANT-PROPOS.....	1

PREMIÈRE PARTIE

Réalité de l'immunité transmise.....	5
CHAPITRE I. — <i>L'immunité transmise chez l'homme.....</i>	8
Art. I. — Transmission de l'immunité acquise.....	8
A) Transmission de l'état réfractaire.....	8
B) Transmission des anticorps.....	11
Art. II. — Transmission de l'immunité conférée.....	17
CHAPITRE II. — <i>L'immunité transmise chez l'animal.....</i>	18
Art. I. — Transmission de l'immunité acquise.....	18
Art. II. — Transmission de l'immunité conférée.....	20
A) Historique de la question.....	20
B) Revue générale des travaux concernant la transmis- sion de l'immunité chez l'animal.....	22
Conclusion de la première partie.....	29

DEUXIÈME PARTIE

Modes de transmission de l'immunité

CHAPITRE I. — <i>Transmission cellulaire.....</i>	31
Conclusion.....	37
CHAPITRE II. — <i>Transmission placentaire.....</i>	38
Art. I. — Transmission placentaire certaine.....	38
A) Transmission d'un état réfractaire.....	38
B) Transmission des anticorps.....	41
Art. II. — Transmission placentaire faible, douteuse ou absente.....	46
A) Transmission des antitoxines.....	46
B) Transmission des agglutinines.....	47
C) Transmission des anticorps divers.....	50
Art. III. — Conclusion.....	50

	Pages
CHAPITRE III. — <i>Transmission digestive de l'immunité</i>	55
Art. I. — Rôle de la transmission digestive.....	55
A) Rôle du lait.....	56
I. Présence d'anticorps dans le lait.....	56
II. Transmission par le lait des anticorps et de l'état réfractaire.....	64
1 ^o Transmission des anticorps.....	65
2 ^o Transmission de l'état réfractaire.....	74
Conclusion.....	79
B) Rôle du colostrum.....	80
I. Présence des anticorps dans le colostrum.....	80
II. Transmission par le colostrum des anticorps et de l'état réfractaire.....	83
1 ^o Transmission des anticorps.....	83
2 ^o Transmission d'un état réfractaire.....	91
3 ^o Caractères particuliers de la transmission par le colostrum.....	92
C) Conclusions : Importance relative du lait et du colostrum.....	98
Tableau récapitulatif.....	99
Art. II. — Conditions de la transmission digestive.....	100
A) Rôle de l'âge du nourrisson.....	100
B) Rôle de l'espèce.....	106
C) Rôle de la quantité des anticorps.....	106
D) Rôle du milieu vecteur.....	107
E) Rôle de la qualité des anticorps.....	108
Conclusion.....	108
CHAPITRE IV. — <i>Importance relative des divers modes de transmission</i>	109
Art. I. — Modes de transmission utilisés chez un même sujet.....	109
Art. II. — Modes de transmission utilisés chez des espèces différentes.....	110
Art. III. — Modes de la transmission chez l'homme.....	112
Conclusion de la deuxième partie.....	115

TROISIÈME PARTIE

Nature de l'immunité transmise

	Pages
CHAPITRE I. — <i>L'immunité transmise n'est pas de nature active.</i>	117
Art. I. — L'immunisation active du fœtus est difficile à admettre.....	117
Art. II. — L'immunisation active du nouveau-né par voie digestive semble impossible.....	120
CHAPITRE II. — <i>L'immunité transmise est de nature passive.</i>	122
Conclusion de la troisième partie.....	125

QUATRIÈME PARTIE

La mère et l'enfant dans l'immunité transmise

CHAPITRE I. — <i>Le rôle de la mère dans l'immunité transmise.</i>	127
Art. I. — Caractères de l'immunité maternelle transmise.	127
Art. II. — Quand l'immunité maternelle doit-elle être acquise?.....	133
Conclusion.....	137
Art. III. — Influence des étapes de la gestation sur l'immunité maternelle.....	137
Conclusion.....	140
CHAPITRE II. — <i>L'immunité transmise chez l'enfant.</i>	142
Art. I. — Moment d'apparition de l'immunité chez l'enfant.	142
Art. II. — Degré de l'immunité transmise à l'enfant.....	143
Conclusion.....	147
Art. III. — Durée de l'immunité transmise à l'enfant.....	148
Conclusion.....	155

CINQUIÈME PARTIE

Conclusions

Conclusions théoriques.....	157
Conclusions pratiques.....	159
CONCLUSIONS GÉNÉRALES.....	161
BIBLIOGRAPHIE.....	165

L'IMMUNITÉ TRANSMISE

AVANT-PROPOS

Au cours des études de pédiatrie que nous avons eu l'heureuse fortune d'accomplir sous la direction du professeur agrégé Robert Debré, notre attention s'est trouvée souvent retenue par un fait de notion banale, encore que fort mystérieux : la résistance que présente le nourrisson vis-à-vis de maladies souvent sévères pour l'enfant plus âgé, voire même pour l'adulte.

Nous nous sommes proposé d'étudier ces immunités.

Les immunités constatées chez le jeune sont habituellement désignées sous le nom d' « immunité héréditaire ». De quoi est faite cette immunité héréditaire ?

Pour nous, elle comprend des immunités de deux ordres, trop souvent confondues : l'immunité naturelle et l'immunité transmise.

L'immunité naturelle embrasse toutes ces immunités qui font partie de l'essence même de l'être, qui durent autant que lui et qui sont transmises au même titre que l'ensemble des caractères de l'espèce ou de la race. Telles les immunités de l'homme vis-à-vis de la péripneumonie, du charbon symptomatique, des piroplasmoses... Telles encore les immunités de l'animal vis-à-vis du paludisme, de la fièvre jaune, de la lèpre...

A côté de cette immunité naturelle, le jeune présente à sa naissance d'autres immunités. Ce sont des immunités individuelles et transitoires; leur durée est limitée aux premiers mois de la vie. A priori, il est difficile d'admettre que cet état réfractaire du premier âge, éminemment passager, puisse être rapporté à une qualité permanente des tissus et des humeurs et considéré comme une modalité de l'immunité naturelle.

D'autre part, l'observation montre que si l'état de résistance du premier âge est rigoureusement spécifique, s'il est constaté, d'une façon générale, à l'égard des invasions permanentes auxquelles les adultes sont exposés, il est toujours lié à une immunisation antérieure de la mère par une évolution virulente de même nature.

Ces faits d'observation suffiraient à montrer que cette immunité n'est pas héréditaire. Elle n'est pas liée aux propriétés des cellules germinatives. Elle résulte souvent de modifications survenues au cours de la gestation, et même à une période assez avancée de celle-ci. Nous démontrerons qu'il ne s'agit pas d'une immunité acquise par le jeune. Il ne s'agit pas davantage d'une immunité conférée, puisqu'elle peut être réalisée sans aucune intervention. Nous proposons de désigner cette forme très spéciale d'*immunité conférée naturelle* sous le nom d'IMMUNITÉ TRANSMISE (1).

A la lumière de nombreux travaux, expérimentaux pour la plupart, nous nous efforcerons d'établir la réalité de l'immunité transmise et d'en faire une analyse de plus en plus approfondie, en envisageant successivement ses modes de transmission, sa nature, ses caractères, son origine, les conditions de sa production et de sa transmission.

Nombre d'auteurs s'accordent pour reconnaître le rôle capital du lait, et plus particulièrement du colostrum, dans

(1) Il convient de remarquer que l'immunité héréditaire et l'immunité transmise ne paraissent pas aussi éloignées l'une de l'autre lorsqu'on étudie leur genèse (voir p. 35-36).

la transmission. L'expérimentation apporte ainsi une nouvelle confirmation de l'aphorisme de Pinard.

Le jeune ne bénéficie pas seulement des immunités *acquises* par la mère; il peut aussi hériter d'une immunité *conférée* et déjà ce procédé d'immunisation a été mis à profit dans le tétanos.

L'analyse de ces phénomènes présente donc un intérêt immédiat pour l'étude de l'étiologie et de la prophylaxie des maladies du premier âge.

PREMIÈRE PARTIE

Réalité de l'immunité transmise

On sait depuis longtemps que les nourrissons offrent une résistance plus ou moins complète vis-à-vis de certaines infections. « Toute une série de maladies infectieuses de l'enfance, écrit Ehrlich, en 1892, ne s'observent pas au cours de la première année, tels les oreillons et les affections typhoïdes. Il est établi par de nombreux auteurs que le nouveau-né est si peu apte à contracter la scarlatine que l'on peut, sans trop de crainte, confier des enfants à des nourrices atteintes de cette maladie. Il en est de même pour la rougeole. » (1).

D'autres affections peuvent être ajoutées à l'énumération d'Ehrlich : la coqueluche, la rubéole, la diphtérie, la varicelle, la fièvre de Malte... sont tout exceptionnelles chez les nourrissons; d'autres, tel que le rhumatisme articulaire aigu, ne s'observent pas chez eux.

(1) Mariani (1925), dans son remarquable travail sur la rougeole congénitale, rapporte les avis et les observations de nombreux auteurs et met en lumière le caractère exceptionnel de la rougeole « dans le tout jeune âge ».

Aussi sommes-nous amené à suivre le plan suivant dans notre démonstration de la réalité de l'immunité transmise.

Nous rapporterons les cas de transmission d'immunité :

- I. D'une part, chez l'homme;
- II. D'autre part, chez l'animal.

Dans chacun de ces chapitres nous étudierons séparément :

1° La transmission au jeune de l'immunité acquise par la mère (1); 2° la transmission au jeune de l'immunité conférée à la mère, que ces immunités se traduisent :

- a) Par un véritable état réfractaire;
- b) Ou seulement par la présence d'anticorps dans les humeurs.

La réalité de ces immunités est admise en clinique. A quoi peuvent-elles être dues ?

a) Elles ne tiennent pas à l'*absence de contamination* : dans d'innombrables cas, c'est en plein foyer de contagion que la résistance du nourrisson est constatée;

b) Elles ne sont pas liées à une *résistance particulière des jeunes* : lorsqu'une épidémie survient dans un pays jusque-là indemne, les jeunes se montrent aussi réceptifs que les adultes (épidémie de rougeole d'Islande, 1892);

c) Elles sont liées à l'*immunité des géniteurs*, et particulièrement des mères, qui les transmettent à leurs rejetons.

C'est seulement en ces dernières années que l'utilisation des « réactions d'immunité », la recherche des substances immunisantes dans les humeurs apportent les documents nombreux et précis qui permettent l'analyse minutieuse de ces immunités.

(1) Le rôle de la mère sera seul envisagé ici. Le rôle du père est, nous le verrons, tout à fait incertain.

*
**

Il importe de spécifier, dès le début de cette étude, que nous n'entendons nullement conclure de la constatation d'un anticorps à la présence de l'immunité. Les anticorps sont des témoins plus ou moins fidèles de l'évolution virulente. Un organisme peut acquérir la résistance vis-à-vis d'un antigène sans qu'aucun anticorps puisse être décelé dans ses humeurs. D'autre part, l'introduction de ces anticorps dans un organisme n'implique pas nécessairement la création de l'état réfractaire.

Or, dans la plupart des observations que nous aurons à rapporter, c'est la seule présence des anticorps qui est recherchée, et leur découverte n'apportera qu'une présomption d'immunité, d'ailleurs variable pour chaque catégorie de substances (antitoxines, agglutinines, précipitines, sensibilisatrices, cytolyssines, bactériolysines).

Pour éviter toute confusion, nous grouperons dans chaque chapitre : d'une part, les observations d'immunité constatée (avec ou sans présence d'anticorps) et, de l'autre, celles où la présence d'anticorps (avec ou sans immunité) est seule relatée.

CHAPITRE PREMIER

L'immunité transmise chez l'homme

ARTICLE PREMIER

Transmission de l'immunité acquise

A) ETAT RÉFRACTAIRE

VARIOLE. — Neumann (1895) rapporte qu'Hufeland, dès 1799, a émis l'idée que le lait pouvait être doué d'un pouvoir protecteur vis-à-vis de la variole, quand il est sécrété par une mère récemment guérie de la maladie.

D'autre part, Lereboullet, Büchner constatent l'immunité chez l'enfant dont la mère a contracté la maladie peu de temps avant la grossesse.

VACCINE. — Burckardt (1879) signale que les enfants nés de mères vaccinées au cours de la grossesse ne présentent pas de pustules lorsqu'ils sont eux-mêmes vaccinés peu de temps après leur naissance.

Les travaux expérimentaux et statistiques qui se sont succédé depuis ont permis d'établir que cet état réfractaire est surtout marqué au cours des trois premiers mois de la vie.

Camus (1920) résume tous ces faits dans les trois propositions suivantes :

« 1° Les inconvénients de la vaccination pratiquée avant trois mois seraient assez nombreux ;

« 2° Les insuccès vaccinaux sont fréquents avant trois mois;

« 3° Les enfants âgés de moins de trois mois n'ont rien à craindre, ou à peu près rien à craindre de la variole. »

Camus montre que tel vaccin qui, chez des enfants de plus de six mois, donne une proportion de 95,5 p. 100 d'inoculations positives, ne donne qu'une proportion de 92,6 p. 100 chez des enfants de trois à six mois et une proportion de 24 p. 100 chez des enfants de zéro à trois mois (1).

ROUGEOLE. — Dans une magistrale étude, Debré et Joannon rappellent que, dès 1882, Béchère écrivait : « Aucun âge n'est exempt; mais il faut faire une exception en faveur des enfants nouveau-nés *et à la mamelle*, qui souvent jouissent d'une immunité que viennent détruire les progrès de l'âge; mais cette immunité est loin d'être constante. »

Ces auteurs rapportent les statistiques de mortalité, établies à Paris et en Grande-Bretagne. Celles-ci « montrent avec la plus grande évidence que *la mortalité morbilleuse est faible de la naissance à trois mois*; de trois à six mois, tout en s'élevant assez notablement, elle reste très au-dessous de ce qu'elle sera dès le troisième trimestre de la première année. *Dès l'âge de six mois, la courbe de la mortalité fait un véritable bond vers son point maximum.*

« A cette immunité des enfants nés de mères vaccinées par une atteinte antérieure, il y a lieu d'opposer *l'absence d'immunité des enfants nés de mères restées indemnes.* »

Ces enfants peuvent « être atteints en très bas âge. Rien ne le démontre mieux que l'épidémiologie de la rougeole, lorsqu'elle frappe brusquement un pays où la maladie n'avait pas pénétré depuis longtemps. Tel fut le cas en Islande : dans ce pays, une épidémie se déclare en 1882,

(1) Rappelons que, tenant compte de tous ces faits, le décret du 27 juillet 1903, relatif à la vaccination, prescrit de ne comprendre sur la liste de la première vaccination « que les enfants ayant plus de trois mois ».

alors que depuis trente-six ans aucun cas de rougeole ne s'y était produit : les tout jeunes enfants ne manifestèrent aucune immunité et contractèrent la maladie aussi bien que les enfants plus âgés et que les adultes. »

« ... Le facteur qui conditionne l'immunité transitoire du nourrisson est bien la rougeole antérieure de la mère et le passage dans l'organisme du fœtus des immunisines maternelles. »

DIPHTÉRIE. — « Dans la diphtérie, on peut, par la méthode de Marx, décèler l'antitoxine dans le sang du cordon, puis dans le sang du nouveau-né. La réaction de Schick permet plus simplement encore d'en vérifier la présence. Or, les statistiques démontrent que 93 p. 100 des nouveau-nés ont une réaction de Schick négative, et que le nombre des réactions négatives décroît rapidement, si bien qu'à six mois, 43 p. 100 et, après un an, 63 p. 100 des réactions sont devenues positives. Le caractère négatif de la réaction de Schick pendant les premiers mois de la vie correspond à un état réfractaire d'une durée égale et qui résulte de la présence d'anticorps légués par l'organisme maternel; il s'agit d'une immunité passive, éphémère, que le nouveau-né emprunte à sa mère. » (Debré et Lelong, 1925.)

COQUELUCHE ET SCARLATINE. — « La transmission des immunisines est un fait établi pour *la diphtérie*, pour *la rougeole*, peut-être aussi pour *la coqueluche* et même *la scarlatine*. Cette transmission crée un état d'immunité héréditaire transitoire qui explique l'absence de réceptivité des nouveau-nés à l'égard de ces infections. » (Debré et Lelong, 1925.)

FIÈVRE DE MALTE. — Burnet (1925) constate l'état réfractaire chez un enfant né d'une mère infectée et nourri de lait infecté. La fièvre apparaît chez la mère le quatrième jour après l'accouchement. Lorsque le séro-diagnostic se révèle positif vis-à-vis du *M. melitensis*, la femme a déjà

commencé à allaiter son enfant. Or, le lait est reconnu également infecté (2 colonies par 1/2 c. c.).

« *Comptant sur la résistance habituelle des nouveau-nés aux maladies infectieuses, on a laissé continuer l'allaitement. L'enfant est resté indemne.* Après un mois, puis après trois mois d'allaitement, l'intradermo-réaction, encore positive chez la mère, est négative chez le nourrisson. A l'âge de sept mois, nous avons revu l'enfant. Il a toujours été bien portant et n'a jamais présenté de fièvre. »

B) TRANSMISSION DES ANTICORPS

La belle découverte de la séro-réaction par F. Widal (1896), en permettant la recherche des agglutinines dans les humeurs, ouvrait une voie nouvelle aux chercheurs.

FIÈVRE TYPHOÏDE. — Si la réaction d'agglutination n'est pas une réaction d'immunité (Sicard et Widal, 1896), Pfeiffer (1896), Widal et Nobécourt (1897), Stern (1897), Fraenkel et Otto (1898), il n'en est pas moins établi qu'il existe une relation très étroite entre le pouvoir agglutinant et le pouvoir immunisant.

« Bien que la propriété agglutinante ne soit pas une réaction d'immunité, dit Remlinger (1899), il existe une relation très étroite entre la transmission du pouvoir agglutinant et celle du pouvoir immunisant. On peut se demander si, en regard de la substance agglutinante, il n'existe pas dans les humeurs du typhoïdique ou de l'animal vacciné une substance immunisante, soumise absolument aux mêmes lois d'osmose ou de filtration. »

Et Staübli (1906) déclare à son tour : « Les agglutinines ne sont pas des corps immunisants au sens propre du mot, *mais se trouvent associées à d'autres anticorps.* »

Alors que l'étude du pouvoir immunisant est si difficile, celle du pouvoir agglutinant est si facile que l'on persiste à l'étudier avec l'idée que la connaissance des lois qui régissent les rapports des deux phénomènes permettront quel-

que jour de conclure de cette dernière propriété à la première.

En 1897, Mossé et Daunic apportent une observation de transmission placentaire du pouvoir agglutinant.

Il s'agit d'une femme de vingt ans, atteinte de fièvre typhoïde au *sixième mois* de sa grossesse. Le sang de l'enfant, *né à terme*, détermine dès la naissance une agglutination macroscopique du B. d'Eberth en une ou deux minutes. D'autre part: « Une goutte du sérum de l'enfant est ajoutée à dix fois environ son volume d'un bouillon fraîchement ensemencé avec une culture du B. d'Eberth âgée de cinq jours. Ce mélange, porté à l'étuve à 37°, reste stérile, tandis que la culture se développe dans un tube témoin. »

Les mêmes examens, pratiqués *trente-trois jours après l'accouchement*, donnent exactement les mêmes résultats.

La même année, Landouzy et Griffon apportent l'observation indubitable d'une femme qui transmet, par l'allaitement, une propriété agglutinante à son enfant (1).

Castaigne (1897) rapporte aussi l'exemple d'une femme qui aurait transmis par l'allaitement un pouvoir agglutinant à son enfant (2).

Scholtz (1898) constate de fortes réactions agglutinantes (1 p. 175 à 1 p. 190) dans les liquides organiques d'un fœtus de *sept mois* issu d'une mère atteinte de fièvre typhoïde (3).

Une observation de Schumacher (1901) concerne une femme qui contracte la fièvre typhoïde huit mois et demi après le début de sa grossesse.

Accouchement à terme. A ce moment :

Le sérum de la mère agglutine à.....	1 p. 400
Le colostrum — —	1 p. 400
Le sérum de l'enfant —	1 p. 40

(1) Voir p. 70.

(2) Voir p. 70.

(3) Schumacher fait observer que l'auteur ne s'est pas assuré que le fœtus, mort deux jours après, n'avait pas contracté l'infection eberthienne de sa mère.

Au onzième jour, on trouve :

Pour le sérum de la mère, une agglutination à....	1 p. 400
Pour le lait — — — — —	 1 p. 400
Pour le sérum de l'enfant, — — — — —	 1 p. 30

Enfin, le quatre-vingt-troisième jour, les taux sont :

Pour le sérum de la mère.....	1 p. 400
Pour le lait.....	1 p. 300
Pour le sérum de l'enfant.....	zéro.

Staübli (1906) rapporte l'observation d'une femme qui contracte la fièvre typhoïde au *troisième mois* de sa grossesse.

	POUVOIR AGGLUTINANT DU	
	Sérum de la mère	Sérum de l'enfant
2/8/05	1 p. 1.600	—
Du 2/8/05 au 22/8/05.....	1 p. 800	—
1/11/05	1 p. 200	—
7/1/06	1 p. 200	—
30/1/06	1 p. 100	—
Le jour de l'accouchement : 25/2/06.	1 p. 200	1 p. 100
Six jours après.....	1 p. 400	1 p. 25

DIPHTÉRIE. — Fischl et Wunscheim (1895) recherchent dans quatre-vingt-deux cas les antitoxines dans le sang du cordon. Ils constatent que : dans cinquante cas (61 %) l'injection du sérum de ce sang préserve les cobayes contre la dose mortelle de toxine; dans dix-huit cas (22 %), l'injection de ce sérum, aux mêmes doses, ne fait que retarder la mort des animaux d'épreuve.

Ces résultats partiels ne sont pas faits pour nous surprendre. Nous verrons, en effet, que, pour être transmis à l'enfant, les anticorps doivent être en assez grande proportion dans le sang de la mère. Or, sur les quatre-vingt-deux cas considérés, la teneur du sang maternel en anticorps devait être très variable.

Salge (1904) constate la transmission d'antitoxines diphtériques de la mère au nourrisson par le lait.

Kayser (1905) relate la transmission des antitoxines diphtériques par voie placentaire, ainsi que la présence d'antitoxines dans le lait.

Il rapporte l'observation d'une femme de 28 ans, enceinte de huit mois, qui entre à l'hôpital le 8 décembre avec une angine diphthérique typique (présence de bacilles). *Elle ne reçoit pas de sérum*. Elle sort guérie le 21 décembre.

Elle accouche normalement le 27 janvier.

Trois prélèvements sont effectués : un prélèvement du sang de l'enfant lors de la ligature du cordon; un de sang maternel dans l'espace rétro-placentaire; un de lait le 1^{er} et le 3 février (1).

a) EPREUVE DU SÉRUM MATERNEL. — Une série de cobayes reçoivent, dans le péritoine, 1 centimètre cube de ce sérum et, le lendemain, des doses mortelles progressives de toxine (de 10 à 30); les sujets résistent jusqu'à vingt doses mortelles.

Le pouvoir antitoxique de 1 centimètre cube de ce sérum est égal à 1/5^e d'unité antitoxique de Behring.

b) EXAMEN DU SÉRUM DE L'ENFANT. — *Il a exactement le même pouvoir antitoxique que celui de la mère.*

c) EXAMEN DU LAIT. — Le pouvoir antitoxique de 1 centimètre cube de ce lait égale 1/50^e d'unité antitoxique de Behring. La valeur du lait est donc dix fois moindre que celle du sérum de la mère et du sérum de l'enfant.

TUBERCULOSE. — Les premières observations que nous ayons retrouvées sont celles de Descos (1903). Elles sont négatives. L'auteur rapporte quatre cas dans lesquels la séro-réaction était obtenue entre 1 p. 5 et 1 p. 15, chez les mères, et *absolument négatives* chez les nouveau-nés.

Lagriffoul et Pagès (1903) sont moins catégoriques. Ils apportent quatre observations.

I. Le sérum de la mère agglutine à.....	1/10 ^e
— du nouveau né agglutine à....	zéro
II. Le sérum de la mère agglutine à.....	1/15 ^e
— du nouveau né agglutine à....	zéro
III. Le sérum de la mère agglutine à.....	1/30 ^e
— du nouveau-né agglutine à....	1/5 ^e
IV. Le sérum de la mère agglutine à.....	1/5 ^e
— du nouveau-né agglutine à....	1/10 ^e
(Mère atteinte de tuberculose avancée (2)).	

(1) On ne peut que déplorer le retard apporté dans le prélèvement du lait. Effectué *dès la naissance*, il aurait peut-être permis la constatation d'une forte concentration d'antitoxines dans le colostrum.

(2) Il est regrettable que les auteurs n'indiquent point la nature de l'antigène utilisé dans leurs recherches.

De leurs observations et de celles de Descos, Lagriffoul et Pagès concluent que :

1° Le sérum des nouveau-nés issus de mères tuberculeuses n'agglutine pas, *en général*, le bacille de la tuberculose (I et II);

2° Quand l'agglutinine existe en abondance dans le sang de la mère, une certaine quantité de cette agglutinine peut pénétrer dans l'organisme fœtal (III);

3° Il peut y avoir formation autonome d'agglutinine par le fœtus (IV). Les faits de cet ordre s'observeraient « quand la tuberculose de la mère est particulièrement grave ». Les agglutinines décelées ne seraient pas celles de la mère qui auraient franchi le placenta, mais celles que le fœtus, recevant les toxines maternelles, aurait lui-même élaborées.

D'autre part, Debré et Lelong (1925), à la suite de leurs études approfondies, concluent à la réalité et à la fréquence de la transmission des anticorps tuberculeux de la mère à l'enfant. Nous leur empruntons l'historique de la question, ainsi que l'exposé de leurs travaux :

« Les premiers (1910), J. Parisot et Hans (de Nancy) ont constaté une réaction de Bordet-Gengou positive, d'une part, dans le sang d'une mère tuberculeuse, et, d'autre part, dans le sang du fœtus extrait par césarienne et mort quelques instants après; à l'autopsie, aucune lésion tuberculeuse n'était apparente, et l'inoculation au cobaye des viscères du fœtus est restée négative.

« En 1911, M^{lle} Rosenkrantz, dans le laboratoire du docteur Calmette, examinant les sérums d'enfants pris au hasard, sans se préoccuper de savoir si les mères étaient tuberculeuses ou non, trouva des anticorps tuberculeux dans trente et un cas sur cent; le sang était prélevé au cordon ombilical au moment de la naissance.

« Plus tard, en 1921, MM. Ribadeau-Dumas, Cuel et Prieur ont montré dans sept cas le passage des anticorps tuberculeux de la mère à l'enfant, et, dans cinq cas, ils ont

vu ce fait essentiel, à savoir la disparition rapide de la réaction chez l'enfant.

« M. Cookes (1922), en Amérique, a retrouvé le même phénomène. Examinant le sang du cordon dans quatre cent vingt-sept cas (femmes tuberculeuses et non tuberculeuses), il a trouvé soixante-quatorze réactions positives (soit 17,3 %). Dans les cas où il a suivi l'évolution ultérieure de la réaction chez l'enfant, il a toujours constaté la disparition de celle-ci avant le deuxième mois.

« Enfin, MM. Cassoute, Brahic et Raybaud (1923) (de Marseille) ont constaté une réaction positive dans le sang du cordon d'un nouveau-né issu d'une mère atteinte de méningite tuberculeuse. »

En 1924, Debré et Lelong reprennent cette étude. Ils utilisent l'antigène de Nègre et Boquet et suivent la méthode de Calmette et Massol.

« Nous avons examiné, écrivent-ils, trente-cinq fois le sang du cordon provenant : seize fois de mères tuberculeuses et dix-neuf fois de mères non tuberculeuses, prises comme témoins; trente-deux fois, nous avons pu examiner parallèlement le sang veineux maternel. Enfin, nous avons pratiqué la réaction dans le sang de cent dix-sept nourrissons de moins de trois mois issus de mères tuberculeuses; soixante-neuf de ces enfants avaient été séparés dès la naissance, ou, en tout cas, suffisamment tôt pour n'être pas contaminés; quarante-huit enfants, qui n'avaient été contaminés que tardivement, étaient infectés et avaient une réaction tuberculinique positive.

« *Dans leur ensemble, nos résultats confirment la réalité et la fréquence de la transmission transplacentaire des anticorps tuberculeux.*

« Sur treize mères tuberculeuses, les anticorps tuberculeux étaient décelables : onze fois dans le sang veineux; sur ces onze cas, huit fois les anticorps existaient dans le sang du cordon. »

ARTICLE II

Transmission de l'immunité conférée

Un curieux et unique exemple de transmission d'une immunité conférée à l'homme est fourni par Nattan-LARRIER, Ramon et Grasset (1926), qui réussissent à conférer à l'enfant une solide immunité par l'immunisation de la mère pendant la grossesse.

« Deux injections d'*anatoxine* tétanique de 1 centimètre cube chacune, pratiquées à un mois d'intervalle (au début du huitième mois de la grossesse), suivies d'une troisième, faite huit jours après la seconde, développent une immunité telle que 1 centimètre cube du sérum de la femme ainsi traitée neutralise six cents doses mortelles pour le cobaye. Dans ces conditions *le nouveau-né auquel cette femme donne le jour a, lui aussi, une bonne immunité* (moindre pourtant que celle de la mère); 1 centimètre cube de son sérum (sang du cordon) neutralise deux cents doses mortelles. L'immunité que transmet ainsi la mère au fœtus est... une immunité passive; elle peut, lorsqu'elle est aussi prononcée que l'indiquent les chiffres ci-dessus, *durer au moins deux mois.* »

Les auteurs « envisagent la possibilité, grâce à l'anatoxine, d'assurer dans certains cas la protection des nouveau-nés vis-à-vis du tétanos d'origine ombilicale... La même protection pourrait d'ailleurs être conférée aux rejetons de nos femelles domestiques qui ont une grosse valeur économique ».

De tels faits montrent que l'intérêt de la question de l'immunité transmise est aussi bien d'ordre pratique que théorique.

CHAPITRE II

L'immunité transmise chez l'animal

ARTICLE PREMIER

Transmission de l'immunité acquise

Les observations précises de transmission d'une immunité acquise paraissent assez rares chez les animaux.

FIÈVRE APHTEUSE. — L'un des exemples les plus probants est fourni par la fièvre aphteuse.

D'après Froehner, l'immunité des veaux nés de mères affectées peu avant l'accouchement est solide et persiste pendant plusieurs années. Löffler et Frosch constatent qu'un veau né d'une génisse affectée quelques mois avant la fin de la gestation résiste à l'injection intraveineuse de 1/100^e de centimètre cube d'une lymphe très active.

RAGE. — D'après Hoegyes (1899), les jeunes nés de chiennes vaccinées présenteraient une résistance appréciable vis-à-vis du virus rabique.

FIÈVRE RÉCURRENTE. — Novy et Knapp (1906) signalent la résistance des rats nés de mères immunisées contre le spirille d'Obermeyer.

COLIBACILLOSES. — Smith et Little (1922) sont amenés à entreprendre des recherches sur le pouvoir immunisant

du colostrum vis-à-vis du colibacille dans les conditions suivantes :

Une méthode très répandue de prophylaxie de la tuberculose des bovidés, préconisée par le professeur B. Bang, de Copenhague, comporte l'isolement, dès la naissance, des veaux de mères tuberculeuses et leur alimentation exclusive avec du lait provenant de vaches saines. Les nouveau-nés se trouvent ainsi privés du colostrum maternel. Or, l'observation montre qu'en ces conditions les jeunes succombent en quasi-totalité à une infection septicémique colibacillaire, exprimée surtout par un flux intestinal (diarrhée des veaux).

Smith et Orcutt (1925) établissent par une série d'expériences que le colostrum protège le nouveau-né par les anti-toxines accumulées qu'il renferme. Ils démontrent que cette immunité transmise, rigoureusement spécifique, ne vaut que pour les races de *B. coli* hébergées par la mère et vis-à-vis desquelles elle est elle-même immunisée.

On pressent l'intérêt considérable de ces observations et de toutes les conséquences qu'elles comportent (1).

La même année, Smith étudie la pathogénie d'une complication fréquente de la septicémie à colibacille, la néphrite en foyers dite « rein blanc tacheté » (2). Or, les lésions sont dues encore à des *B. coli* et à des paracoli; elles sont liées à une infection par la voie sanguine réalisée dans le tout premier âge chez des organismes non protégés par la transmission des immunités maternelles.

Ce curieux exemple d'immunité transmise n'est peut-être

(1) Cette immunité conférée au nourrisson vis-à-vis du coli serait particulièrement intéressante à étudier chez l'enfant. Les colibacilluries observées se produisent-elles plus volontiers chez les nouveau-nés qui n'ont pas absorbé le colostrum ou le lait de leur mère ?

(2) Le rein tacheté, rein à macules, rein blanc, est caractérisé par de nombreux foyers d'apoplexie leucocytaire, miliaires ou confluent, sous forme de taches arrondies, superficielles, blanc jaunâtre, ou d'une surface étendue de dégénérescence. Christiansen (1919), Pfenniger et Krupski (1923) trouvent des coli et des paracoli dans les lésions et reconnaissent que les formes microbiennes isolées sont identiques à celles qui sont rencontrées dans la diarrhée des veaux.

pas aussi exceptionnel qu'il paraît à l'heure actuelle. On peut supposer — mais ce n'est là qu'une hypothèse — que la résistance bien connue des jeunes animaux à certaines infections, le rouget du porc par exemple, procède d'une cause analogue.

ARTICLE II

Transmission de l'immunité conférée

De nombreuses recherches ont déjà été consacrées à la transmission d'une immunité conférée. Elles concernent, soit la transmission d'un état réfractaire, soit la transmission des divers anticorps.

Nous nous bornerons à indiquer, dans un historique sommaire, les diverses phases de cette étude pour classer ensuite l'ensemble des travaux dans une simple énumération.

HISTORIQUE. — Dès 1879, Rickert (cité par Burckhardt) a l'idée d'éprouver la réceptivité d'agneaux âgés de quatre à six semaines, nés de mères clavelisées dans les dernières semaines de la gestation. Tous résistent à l'inoculation du « claveau », alors que les nombreux témoins présentent des pustules locales.

L'année suivante, Chauveau, étudiant le renforcement de l'immunité des moutons algériens à l'égard du « sang de rate », par les inoculations préventives, constate que les phénomènes réactionnels consécutifs à l'inoculation « ne se manifestent pas si la mère du jeune agneau a été inoculée plusieurs fois dans *les derniers mois de la gestation* ».

C'est ainsi qu'un agneau de seize jours (1) « littéralement couvert de piqûres d'inoculation à diverses reprises, ne présente jamais de tuméfactions ganglionnaires, ni d'élé-

(1) ... qui, selon toute vraisemblance, avait tété sa mère depuis sa naissance..

vation de la température rectale. Il en est exactement de même sur deux autres agneaux dont les mères avaient été inoculées trois ou quatre semaines avant la mise bas, avec de notables quantités de virus introduit par injections sous-cutanées.

Kitasato (1889) constate la résistance des cobayes nés de mères immunisées contre le charbon bactérien.

Ces tentatives restent toutefois isolées et l'étude systématique de la transmission expérimentale de l'immunité maternelle ne commence qu'en 1892, avec le travail magistral d'Ehrlich sur les propriétés des humeurs chez les animaux traités par les toxines végétales. Ehrlich constate que les antitoxines élaborées chez les femelles en gestation sont retrouvées chez les jeunes et que l'immunité des mères est transmise aux nouveau-nés par le lait.

Le travail d'Ehrlich est l'occasion de toute une série de recherches sur la transmission de l'immunité.

En 1896, Widal signale les propriétés agglutinantes des sérums au cours de certaines infections. La fécondité de la découverte est telle que des centaines de travaux sont aussitôt consacrés à l'étude de la séro-réaction, et, parmi eux, un certain nombre s'appliquent à la recherche comparée des propriétés agglutinantes des humeurs chez les mères et chez les nouveau-nés au cours de multiples affections.

Les recherches d'Ehrlich sur les toxines végétales avaient mis en évidence le passage des antitoxines dans le lait.

En 1911, Famulener montre, par des expériences que nous rapporterons en détail, que le colostrum est le principal vecteur des hémolysines produites chez la chèvre.

Ces travaux inspirent les recherches de Smith et Little (1922) et de Smith et Orcutt (1922) sur le rôle du colostrum dans la protection des veaux contre l'infection colibacillaire; ils sont aussi l'origine de toute une série d'investigations sur le passage des anticorps dans le colostrum et dans le lait.

REVUE GÉNÉRALE DES TRAVAUX (1)
CONCERNANT LA TRANSMISSION DE L'IMMUNITÉ
CHEZ L'ANIMAL (2).

A) Transmission de l'état réfractaire

I. Toxines

1° TOXINES VÉGÉTALES

Ehrlich (1892) montre la transmission de l'immunité chez la souris.

2° TOXINES MICROBIENNES

a) *Tétanos*

Brieger et Ehrlich (1893) montrent la transmission de l'immunité chez la chèvre.

Klemperer (1893) montre la transmission de l'immunité chez les oiseaux.

Ehrlich et Hübner (1894) montrent la transmission de l'immunité chez le cobaye.

Vaillard (1896) montre la transmission de l'immunité chez le cobaye.

Ehrlich et Hübner (1894) montrent la transmission de l'immunité chez la souris.

Ehrlich et Wassermann (1895) montrent la transmission de l'immunité chez la chèvre.

Tizzoni (1894) montre la transmission de l'immunité chez le rat.

Tizzoni (1894) montre la transmission de l'immunité chez le lapin.

(1) Nous avons emprunté la plupart de ces indications au travail considérable de Famulener (1912).

(2) Nous n'analyserons, au cours de cette nomenclature, que les travaux qui offrent un intérêt particulier et qui ne seront pas repris au cours des chapitres suivants.

Vaillard (1896) montre la transmission de l'immunité chez le lapin.

Ransom (1910) montre la transmission de l'immunité chez la jument.

b) *Diphtérie*

Ehrlich et Wassermann (1894) montrent la transmission de l'immunité chez le cobaye et chez la chèvre.

Wernicke (1895) montre la transmission de l'immunité chez le cobaye.

Anderson (1906) montre la transmission de l'immunité chez le cobaye.

Salomonsen et Madsen (1897) montrent la transmission de l'immunité chez la jument.

Dzierzowski (1901) montre la transmission de l'immunité chez le cheval et chez les oiseaux.

II. Venins

Fraser (1895) montre la transmission de l'immunité chez la chatte.

III. Virus filtrants

a) *Clavelée*. — Rickert, suivant Burckhardt (1879), immunise des brebis dans les six dernières semaines de leur gestation. Les agneaux sont éprouvés à l'âge de quatre à six semaines. Tous résistent. Un grand nombre de témoins présentent des pustules.

b) *Rage*. — Tizzoni et Centanni (1893) montrent la transmission de l'immunité chez le lapin.

Konradi (1908) montre la transmission de l'immunité chez le chien.

Remlinger (1909) montre la transmission de l'immunité chez le lapin.

IV. Bactéries

1° BACILLES

a) *Charbon bactérien*

Chauveau (1880) montre la transmission de l'immunité chez le mouton.

Vaillard (1896) montre la transmission de l'immunité chez le lapin.

b) *Charbon bactérien* (ou symptomatique)

Arloing, Cornevin et Thomas (1896) montrent la transmission de l'immunité chez les bovins.

Ils rapportent les résultats d'inoculations intra-veineuses de virus de charbon symptomatique chez les bovidés. Cinq femelles immunisées contre le charbon bactérien pendant les premiers mois de leur gestation transmettent cette immunité à leur produit.

Kitasato (1899) montre la transmission de l'immunité chez le cobaye.

c) *B. pyocyannique*

Charrin et Gley (1893) montrent la transmission de l'immunité chez le lapin.

d) *B. d'Eberth*

Remlinger (1899) montre la transmission de l'immunité chez le lapin.

Remlinger (1899) montre la transmission de l'immunité chez le cobaye.

e) *B. dysentérique*

De Blasi (1905) montre la transmission de l'immunité chez le lapin.

Il immunise une lapine pendant sa gestation contre le bacille dysentérique : les deux produits, inoculés à leur naissance, résistent à une dose mortelle à laquelle succombent deux témoins.

Famulener (1912) montre la transmission de l'immunité chez le lapin.

De jeunes lapins de 19 jours, nés d'une mère immunisée par des cultures titrées, résistent à la dose de culture mortelle pour les témoins.

f) *Rouget du porc*

Ehrlich (1) montre la transmission de l'immunité chez la souris.

Des souris pleines sont immunisées avec des cultures faibles. Vingt-et-un jours après la naissance, mères et jeunes sont éprouvés. Tous résistent à des doses qui tuent les témoins en trois jours.

g) *B. proteus*

Achard (1897) montre la transmission de l'immunité chez le cobaye.

2° MICROCOQUES

a) *Micrococcus melitensis*

Zammit (1908) montre la transmission de l'immunité chez la chèvre.

Burnet (1925) montre la transmission de l'immunité chez la chèvre.

b) *Streptocoque*

Ehrlich (1892) constate la transmission de l'immunité chez le porc.

3° VIBRIONS.

a) *Vibrion cholérique*

Vaillard (1896) constate la transmission de l'immunité chez le cobaye.

Achard (1897) constate la transmission de l'immunité chez le cobaye.

Dieudonné (1899) constate la transmission de l'immunité chez le cobaye.

(1) Rapporté par Vaillard (1896).

b) *Vibrion avicide*

Vaillard (1896) montre la transmission de l'immunité chez le cobaye.

4° SPIRILLES

Spirochétose

Levaditi et Manouélian (1) constatent la transmission de l'immunité chez les oiseaux.

V. **Protozoaires**

Piroplasmes du chien

Klein et Möller (1906) montrent la transmission de l'immunité chez le chien.

VI. **Ferments**

Rennine

Morgenroth (1899) montre la transmission de l'immunité chez la chèvre.

B) Transmission des anticorps

I. **Agglutinines**

a) *Agglutinines typhiques*

Dieulafoy et Widal (1896) montrent la transmission de l'immunité chez le lapin.

Remlinger (1899) montre la transmission de l'immunité chez le lapin.

Remlinger (1899) montre la transmission de l'immunité chez le cobaye.

Yourewitch (1903) montre la transmission de l'immunité chez le cobaye.

(1) Cité par Vaillard (1920).

Staübli (1903) montre la transmission de l'immunité chez le cobaye.

Howel et Eby (1910) montrent la transmission de l'immunité chez le cobaye.

Reymann (1920) montre la transmission de l'immunité chez la chèvre.

Remlinger étudie la question avec méthode et l'envisage sous ses multiples faces :

1° Transmission d'un état réfractaire vis-à-vis
du bacille d'Eberth :

Rôle du père. — Le père est incapable de jouer un rôle dans la transmission de l'immunité vis-à-vis du bacille d'Eberth.

Rôle de la mère. — Il est réel, surtout lorsque l'immunisation a pu être poursuivie pendant la gestation. Toutefois, même dans ces conditions, l'immunité conférée est courte et fugace. Elle ne couvre pas la descendance au delà de un mois ou deux. Elle ne s'étend qu'à la portée qui suit immédiatement la vaccination.

L'allaitement, chez le cobaye et le lapin tout au moins, ne joue aucun rôle dans la transmission de l'état réfractaire;

2° Transmission du pouvoir agglutinant :

Le rôle du père est nul.

La mère ne transmet le pouvoir agglutinant à ses rejetons que si l'immunisation a été poursuivie pendant la gestation.

Le pouvoir agglutinant est beaucoup plus faible chez le fœtus que chez la mère. Il ne persiste pas au delà de quelques mois.

Le pouvoir agglutinant n'est pas, tout au moins chez le cobaye (1), transmissible par l'allaitement.

b) *Agglutinines colibacillaires*

Reymann (1920) constate la transmission du pouvoir agglutinant chez la chèvre.

c) *Agglutinines du B. abortus*

Little et Orcutt (1922) constatent la transmission du pouvoir agglutinant chez les bovidés.

(1) Nous verrons plus loin (voir p. 66) que cette transmission s'opère chez la souris, le chien, aussi bien que chez... l'homme.

d) *Agglutinines du B. proteus*

Achard (1897) constate la transmission du pouvoir agglutinant chez le cobaye.

e) *Agglutinines du Méningocoque*

Howel et Eby (1910) constatent la transmission du pouvoir agglutinant chez le lapin.

f) *Agglutinines du V. Cholérique*

Achard (1897) et Dieudonné (1899) constatent la transmission du pouvoir agglutinant chez le cobaye.

II. **Hémoagglutinines**

Reymann (1920) constate leur transmission chez la chèvre.

III. **Précipitines**

Merckel (1904) constate leur transmission chez le lapin.

IV. **Cytolysines et bactériolysines**

Leur présence dans le lait est démontrée par de nombreux auteurs, mais nous n'avons pas trouvé de travaux expérimentaux établissant leur transmission au jeune.

Kraus (1901), Bulloch (1902), Bertino (1905), Howel et Eby (1910), Famulener (1912), ont constaté la transmission des *hémolysines*, soit par voie placentaire, soit par voie digestive.

V. **Anticorps fixateurs du complément**

Howel et Eby (1910) constatent chez le lapin la transmission de ces anticorps pour le *Streptococcus viridens* et le *B. d'Eberth*.

VI. **Opsonines**

Howel et Eby (1910) constatent la transmission des opsonines typhiques chez le lapin.

Tunnicliff (1910) constate la transmission des opsonines de divers germes.

La transmission de *toute une série d'anticorps* (anti-trypsine, antisaponine, staphylo-antily sine, vibrio-antily sine) est constatée chez la chèvre par Reymann (1920).

Conclusion

La transmission naturelle au nouveau-né de l'immunité maternelle est démontrée à la fois par l'observation clinique et par la constatation des mêmes substances immunisantes dans les humeurs de la mère et de l'enfant. Elle est corroborée par l'expérimentation, qui permet de créer chez le nouveau-né une résistance plus ou moins complète par l'immunisation de la mère pendant la gestation, et de constater encore le passage des substances immunisantes de la mère à l'enfant.

DEUXIÈME PARTIE

Modes de transmission de l'immunité transmise

CHAPITRE PREMIER

Transmission cellulaire

Les nombreux faits rapportés dans les pages qui précèdent montrent que la mère peut transmettre à l'enfant, pendant la gestation ou pendant l'allaitement, les diverses substances génératrices (immunisines) ou témoins (précipitines, etc.) des immunités qu'elle possède.

Si cette transmission est plus facilement observée lors d'une immunisation de la mère au cours même de la gestation, elle est aussi constatée chez les produits de mères immunisées avant la conception. Il nous paraît aujourd'hui tout naturel d'admettre qu'en ce dernier cas encore, la mère transmet au fœtus ou au nourrisson les substances élaborées lors des réactions immunisantes antérieurement subies et en partie conservées dans ses humeurs ou ses tissus.

Mais une autre hypothèse aussi peut-être formulée qui devait venir la première à l'esprit, avant que se fût imposée

la théorie humorale de l'immunité. L'état réfractaire ne résulte-t-il pas d'une propriété nouvelle acquise par l'ovule et même par le spermatozoïde ?

« Non seulement la mère, écrit Duclaux (1), mais le père, peut transmettre à ses enfants ses facultés intellectuelles, ses qualités morales, ses ressemblances physiques, même ses difformités acquises, comme dans les curieux cobayes de Brown-Séguard qui se lèguent, de génération en génération, la traduction des lésions anatomiques ou des opérations chirurgicales subies. *La transmission de l'immunité n'a pas besoin d'un autre mécanisme.* »

Arloing (2) formule la même hypothèse et il songe à une « accoutumance » de l'ovule transmissible à toutes les cellules embryonnaires. « Pour assurer la pérennité de l'immunité acquise, il s'établit, sous l'influence des sécrétions microbiennes, une modification des éléments anatomiques capable de les faire triompher des agents virulents. L'ovule, en tant que cellule intégrante de l'organisme, ne fait pas exception. Chez lui, comme chez tout autre élément, une propriété nouvelle s'est fixée dans le protoplasma; cette propriété devenue plastique, en quelque sorte, se retrouve dans toutes les cellules qui naîtront de l'ovule. L'embryon, le fœtus, le jeune sujet enfin, seront donc formés de cellules résistantes, accoutumées aux microbes et aux modificateurs chimiques qu'ils sécrètent. »

Il accorde d'ailleurs le même privilège à l'ovule mâle et suppose qu'il apporte une substance vaccinale qui se répartira dans toutes les cellules du nouvel être. « Ce baptême séminal donnera à l'ensemble une immunité indéniable, quoique plus faible et plus irrégulière qu'à la suite de l'hérédité maternelle. »

On cherche aussitôt à vérifier cette induction par l'expérimentation et deux thèses s'affrontent dès le début.

Tandis qu'Ehrlich (1892), précisant les modes de la

(1) DUCLAUX. Le Microbe et la maladie, p. 192.

(2) ARLOING, Les virus, p. 284.

transmission de l'immunité vis-à-vis des toxines végétales, nie le rôle des cellules germinatives, Tizzoni et M^{me} Cattani (1891) pour le tétanos, Tizzoni et Centanni (1893) pour la rage, croient démontrer, par une expérimentation très discutable, la transmission paternelle de l'immunité. Nous ne reproduisons que les conclusions de leur travail :

1^o Le père peut, par son sperme, conférer au jeune son immunité;

2^o Dans la transmission de cette immunité, le rôle de la mère est nul, étant donné qu'elle s'est produite dans des cas où le père était le même et les mères différentes. Tous les enfants héritent également de ces immunités;

3^o L'immunité reçue par les jeunes est moindre que celle que possède le père;

4^o L'immunité transmise par le sperme est durable, contrairement à celle qui est acquise par le sang ou par le lait.

Charrin et Gley (1893) concluent dans le même sens, après une expérimentation plus sommaire encore :

« Quand on accouple des lapins, le mâle seul étant vacciné contre le bacille pyocyannique, on peut voir, dans des cas assez rares, l'immunité transmise aux descendants. Si cette transmission est inconstante, cette immunité des descendants est le plus souvent incomplète, peu profonde; néanmoins, il y a là un attribut héréditaire du fait de cet élément mâle. » De plus, d'après ces auteurs, des femelles normales fécondées par un mâle immunisé présenteraient par la suite une immunité indéniable.

En 1896, Vaillard apporte une critique décisive de conclusions hâtivement basées sur des expériences peu nombreuses et d'une interprétation difficile : « Au point de vue spéculatif, cette théorie peut sembler vraisemblable, mais, pour devenir vraie, elle a besoin d'un autre appui que des probabilités. Or, au dire de Charrin, il est rare, il est inouï, que cette transmission s'effectue quand le père seul a été rendu réfractaire, encore reste-t-il à démontrer que le cas unique considéré comme positif par Charrin et Gley constitue une preuve à l'appui de cette transmission.

« ... En outre, l'immunité des descendants est incomplète et peu marquée : sur sept lapins de la même portée, cinq succombent à l'épreuve, deux survivent. Aussi est-on cou-

duit à se demander si la survie des deux animaux juges réfractaires ne s'expliquerait point par cette inégalité naturelle de résistance que l'on rencontre chez des animaux de même apparence à l'égard de doses faibles d'un virus ou d'un poison. »

Vaillard fait état de ses propres recherches sur des cobayes ou des lapins immunisés contre le tétanos, le choléra, le charbon, le charbon bactérien et le vibrion aviaire. Il confirme entièrement les conclusions d'Ehrlich : « Quelle que soit l'immunité envisagée, *jamais* les animaux issus d'un père hypervacciné et d'une mère normale n'ont présenté un degré quelconque de résistance, si faible soit-il. »

Vaillard reconnaît qu'il y a bien transmission de l'immunité, mais cette transmission s'effectue uniquement par la mère. Il ne constate pas que le lait en soit l'agent. Il est donc amené à penser qu'elle s'exerce uniquement par voie placentaire. Enfin, répondant aux arguments théoriques de Duclaux et d'Arloing, Vaillard fait remarquer que « l'immunité héréditaire ne saurait avoir aucune influence sur l'évolution des maladies infectieuses : 1° elle est de trop faible degré; 2° elle ne peut être conférée que par un seul des géniteurs, et encore celles que l'on produit expérimentalement ne sont-elles obtenues que chez des animaux « *hypervaccinés* »; qu'advient-il de cette immunité lorsqu'elle s'établit naturellement ? Ne risque-t-elle pas d'être encore plus fugace ? »

Les observations de Klemperer (1893), de Dziergowski (1901), de Levaditi et Manouelian..., en faveur de la transmission par les cellules germinatives; celles de Wernicke (1895), Remlinger (1899), Diendoné (1899), Bullock, Kreidl et Maud..., contre la même thèse, n'apportent aucun élément décisif dans le débat.

Bordet, sans son « *Traité de l'immunité* » (1920), se range parmi les adversaires de la transmission cellulaire de l'immunité. Il estime que la cellule sexuelle n'est pas plus capable de transmettre l'immunité qu'elle n'est capa-

ble de transmettre la maladie. Et il invoque le cas de la syphilis. « On a longtemps considéré comme vrai, écrit-il, une notion assez paradoxale, ayant trait à la syphilis, et dont les recherches ultérieures ont prouvé l'inexactitude. On pensait qu'un père syphilitique pouvait parfois, sans contaminer la mère, émettre un sperme contenant le virus et procréer un enfant infecté. »

Ainsi, l'expérimentation n'a pu élucider jusqu'ici un problème qui malgré tout reste posé. Non démontrée, la transmission cellulaire de l'immunité n'est point inadmissible. L'immunité n'est pas une propriété uniquement humorale. Vaillard écrivait, dès 1896, qu'elle « pouvait être liée à une aptitude spéciale des cellules à détruire les virus ».

Metchnikoff a montré que, dans l'immunité vis-à-vis du charbon, la propriété bactéricide des humeurs ne pouvait jouer aucun rôle, puisqu'elle n'existe pas chez les animaux vaccinés. Et l'on sait le parti que Besredka a tiré de faits semblables pour édifier sa théorie de l'immunité locale.

Les recherches toutes récentes de Métalnikoff (1924) sont puissamment suggestives, et elles mettent en évidence, au moins pour des espèces inférieures, la réalité d'une immunité héréditaire cellulaire qui se renforcerait rapidement au cours de générations successives.

Les expériences sont réalisées avec les chenilles de *Galleria mellonella*, sensibles au choléra et facilement immunisées avec des cultures chauffées ou peu virulentes.

On vaccine un premier lot de chenilles; puis, chacune des générations successives est soumise en partie à la vaccination, tandis qu'une autre partie reçoit des bacilles virulents.

On constate que, *tandis que les deux premières générations ne donnent pas de chenilles immunisées, la troisième en donne* 30 p. 100, la quatrième et la cinquième seulement 15 et 0 p. 100 (en raison d'une erreur dans la vaccination). Par contre, la sixième donne 42 p. 100, la septième 45 p. 100, la huitième 72 p. 100, la neuvième 75 p. 100.

Il semble donc que l'immunité soit transmissible héréditairement — par les cellules germinatives — mais à cette condition que plusieurs générations successives soient immunisées (1).

Cette condition explique peut-être les controverses antérieures, les expérimentateurs se bornant à immuniser une ou deux générations.

Des faits semblables ne se produisent-ils pas « au ralenti » chez les mammifères et chez l'homme ? N'est-il pas compréhensible qu'une expérimentation portant sur quelques semaines ou quelques mois n'arrive pas à constater des modifications qui peut-être ne sont appréciables qu'après des dizaines ou des centaines de générations ?

La résistance de certaines populations à l'égard d'infections endémiques de temps immémorial ne peut-être attribuée qu'à une accoutumance vraiment héréditaire, c'est-à-dire d'origine plasmatique. On connaît l'histoire classique de la rougeole, bénigne dans ses foyers d'endémicité permanente, d'une gravité extrême chez les populations restées indemnes, qu'elles viennent contracter la maladie sous notre latitude (Fuégiens) ou qu'elle leur soit apportée (Nouvelles-Hébrides).

Un autre exemple au moins aussi probant est fourni par la peste bovine, qui tue de 90 à 100 % des animaux dans les pays habituellement indemnes, alors que 80 % au moins des malades résistent dans les régions envahies en permanence et que des races comme celles des steppes de la Russie, décimées depuis des siècles, opposent une résistance considérable à l'infection.

Et ces faits ne sont pas les seuls dignes d'être retenus. Il est des maladies, humaines et animales, dont la gravité absolue semble diminuer d'âge en âge : telles la syphilis, la variole chez l'homme, la clavelée chez le mouton, la « maladie » des chiens... Pour d'autres, comme la rage, la résis-

(1) Ce n'est plus une immunité acquise qui est réalisée. C'est une *résistance* qui est transmise. On a créé l'immunité naturelle.

tance accentuée des organismes est exprimée par des localisations du virus dans certains tissus seulement (les centres nerveux, par exemple) et par des modalités de plus en plus étroites dans le mode de la transmission.

Malheureusement, à ces maladies qui disparaissent, à ces contagions qui meurent, succèdent des maladies qui naissent, qu'elles résultent d'une adaptation de saprophytes à la vie parasitaire ou d'une contagion à des populations restées jusque-là indemnes et en état de pleine réceptivité...

Cette immunité héréditaire, permanente, nous semble toute différente de l'immunité transmise, fonction d'une immunité maternelle acquise et éminemment passagère. En réalité, l'immunité héréditaire nous apparaît comme l'aboutissant des immunités acquises par les générations successives. Elle représente une immunité acquise accumulée, désormais fixée et inhérente à la cellule germinale.

Conclusion

Le rôle de la cellule germinative dans la transmission d'une génération à l'autre de l'immunité acquise ne nous paraît pas invraisemblable, et nous pensons que, même en l'absence d'arguments expérimentaux, on peut l'admettre théoriquement, surtout dans les cas où, en l'absence de propriétés humorales, l'immunité peut être liée à des propriétés tissulaires.

Le rôle de la cellule germinative est surtout admissible dans la transmission de l'immunité héréditaire, puisque celle-ci doit être considérée comme la sommation des immunités transmises.

CHAPITRE II

Transmission placentaire de l'immunité

ARTICLE PREMIER

Transmission placentaire certaine

A) ETAT RÉFRACTAIRE

I. Toxines

1° TÉTANOS. — a) *Chez l'homme :*

Nattan-Larrier, Ramon et Grasset (1925) estiment que l'immunité passive vis-à-vis de la toxine tétanique, qu'ils ont réussi à conférer au fœtus par l'intermédiaire de la mère, est « due au passage de l'antitoxine maternelle à travers le placenta... C'est le jour même de leur naissance que les petits présentent sensiblement la même immunité que leur mère » ;

b) *Chez l'animal :*

Vaillard (1896) établit la transmission de l'état réfractaire vis-à-vis du tétanos chez le cobaye et le lapin. De ses expériences, il conclut : « Chez les jeunes issus de mères immunisées contre le tétanos, « l'allaitement n'ajoute « rien à la provision reçue *in utero*... ».

« L'immunité des rejetons s'explique par l'action du plasma maternel sur les tissus fœtaux... C'est à partir de

l'instant où l'ovule fécondé commence son évolution dans l'utérus, et de la part même de l'évolution intra-utérine, que le descendant reçoit du générateur ce qui le rendra plus résistant à l'intoxication ou à l'infection. »

D'après Vaillard, l'immunisation du jeune s'opère par un double mécanisme : d'une part, « action du plasma, des cellules de la mère », c'est-à-dire vaccination du fœtus (immunisation active); d'autre part : apport d'anticorps (immunisation passive).

« Peut-être les échanges (entre la mère et l'enfant) ne sont-ils pas limités à la dialyse des produits solubles; les membranes placentaires se laissent si fréquemment traverser par les virus que, sans doute, elles doivent aussi livrer passage aux cellules mobiles du sang maternel (divers faits démontrent la réalité de cette émigration leucocytaire). »

Ransom (cité par Behring, 1910) constate la transmission de l'état réfractaire vis-à-vis du tétanos chez le cheval.

La mère avait, au moment de l'accouchement, un sérum dont 1 centimètre cube neutralisait deux unités et demie antitoxiques; 1 centimètre cube du sérum du jeune, prélevé dès la naissance, neutralisait une demi-unité antitoxique.

II. Virus filtrables

1° VARIOLE. — Burckardt (1879) signale la transmission de l'état réfractaire par voie placentaire. Son observation est très probante. Il s'agit d'une femme atteinte de variole pendant la gestation. L'enfant, à la naissance, est doué de l'immunité.

2° ROUGEOLE ET SCARLATINE. — « La transmission par le placenta des immunités est un fait établi pour... la rougeole et même la scarlatine (Debré et Lelong, 1925). »

III. Bacilles

Nous rappellerons seulement ici que c'est par voie placentaire que se sont établies les transmissions d'états

réfractaires constatés : dans le *charbon*, par Vaillard (1896); dans le *choléra*, par Vaillard (1896) et par Achard et Bensaude (1897); dans le *choléra vibrionien aviaire*, par Vaillard (1896).

IV. Cocci

La transmission de l'état réfractaire semble bien établie par Zammit (1908) dans la *fièvre de Malte* (*Micrococcus melitensis*).

L'expérience est réalisée sur douze chevreaux (sept nés de mère infectée, cinq présumés sains). Ils sont tous nourris artificiellement. On constate que les sérums des sept chevreaux nés de mère infectée agglutinent tous, *après la naissance* (du cinquième au quarante-cinquième jour), à des taux variables (1/100 à 1/20).

Au bout de quarante-cinq jours environ, l'agglutination disparaît.

Deux mois après cette disparition des agglutinines, les chevreaux reçoivent, à vingt jours d'intervalle, deux repas de lait infecté par *M. melitensis*.

Aucun pouvoir agglutinant ne reparait dans le sang, et lorsqu'ils sont sacrifiés, huit mois plus tard, on ne constate aucune lésion.

Quant aux cinq chevreaux témoins, leur sérum ne présente aucun pouvoir agglutinant jusqu'à ce qu'ils reçoivent le même repas infectant que les sept autres.

Trois d'entre eux donnent une agglutination un mois après cette ingestion. Un seul la donne après un mois et demi. Le cinquième est sacrifié.

Les quatre chevreaux restants sont sacrifiés trois mois après la deuxième ingestion de lait virulent. Ils sont tous trouvés infectés par le *M. melitensis*.

Burnet (1926) confirme entièrement les résultats de Zammit :

Il rapporte les observations de « chevreaux nés de mères infectées qui ont présenté, *dès la naissance*, un titre agglutinant du sang plus ou moins élevé et qui a décré plus ou moins vite. Ces chevreaux sont nourris par leur mère. Ils ingèrent le *Melitensis* injecté en abondance dans les mamelles ou les trayons de celles-ci; ... ils ont été gardés un temps plus ou moins long : onze, sept et trois mois; deux sont morts de maladie; les autres ont été sacrifiés en bon état de santé; mais la signification de leurs observations est la même. Il a été fait avec leurs organes, surtout

avec les ganglions lymphatiques, la rate et la moelle des os, *desensemencements très abondants; d'aucun on n'a isolé une seule colonie de melitensis.*

Toutefois, Burnet se refuse à considérer ces ensemencements négatifs comme une preuve certaine de l'immunité des chevreaux, parce que « nous ne possédons pas de moyen absolument sûr de diagnostiquer l'infection à *Melitensis* chez la chèvre... Cependant, si l'immunité ou la résistance de ces chevreaux n'est pas certaine, elle est très probable; et, si elle n'est pas complète, la résistance constatée peut donner de très utiles résultats dans la pratique ».

B) TRANSMISSION PLACENTAIRE DES ANTICORPS

I. Antitoxines

Debré et Joannon (1925) constatent chez l'enfant que « l'examen du sang du cordon permet de constater la présence d'antitoxines *diphthériques*, comme on en trouve dans le sang maternel ».

II. Agglutinines

1° BACILLE TYPHIQUE. — Dieulafoy, Widal et Sicard, dès 1896, « retrouvent la propriété agglutinative vis-à-vis de l'Eberth *au moment de la naissance* dans le sang du cœur des petits d'une lapine inoculée depuis six jours. Le pouvoir agglutinant était, il est vrai, moins marqué chez le nouveau-né que chez la mère... Ce fait prouve que la propriété agglutinative peut passer, mais amoindrie, de la mère au fœtus ».

Nous avons déjà rapporté les cas de transmission d'agglutinines typhiques observés chez l'homme par Mossé et Daunic (1897) et par Scholtz (1898). Nous nous bornerons à signaler ici que c'est bien par voie placentaire que ces transmissions se sont opérées.

Yourewitch (1903) étudie la transmission des agglutinines typhiques chez le cobaye et chez le lapin.

Chez le cobaye. — « Sur trente et un sujets nés de mères immunisées pendant la gestation, vingt-huit agglutinent le jour même de la naissance. »

Chez le lapin. — L'agglutination est recherchée chez le fœtus et chez le nouveau-né à la naissance.

Tous les sujets n'agglutinent pas.

Chez ceux qui agglutinent, le pouvoir agglutinant augmente, dans les quelques semaines qui suivent la naissance, au point de dépasser le titre de l'agglutination maternelle. Par contre, aucun pouvoir n'apparaît chez ceux qui n'agglutinent pas.

Dans ces conditions, on pourrait se demander si ces agglutinations progressivement croissantes ne sont pas le fait d'une infection eberthienne contractée *in utero*.

Il n'en est rien : si l'on injecte à des femelles de cobayes pleines des sérums d'animaux divers (cheval, lapin, cobaye) immunisés vis-à-vis du bacille d'Eberth, le sérum des cobayes acquiert un pouvoir agglutinant de 1 p. 500. Vingt-quatre heures après ce titrage, le sang des fœtus extraits (par accouchement provoqué ou par césarienne) agglutine également.

Stäubli (1903) confirme chez le cobaye les résultats de Yourewitch. Il constate que le lait de ses sujets possède également, vis-à-vis de l'Eberth, un pouvoir agglutinant très élevé « *qui dépasse même, de beaucoup, celui du sérum maternel* ». Ce lait n'a-t-il pas joué un rôle dans l'immunité transmise tardivement constatée ?

2° VIBRION AVICIDE. — Vaillard (1896) constate chez le cobaye que la transmission des anticorps s'opère par voie placentaire.

3° VIBRION CHOLÉRIQUE. — Achard et Bensaude (1897) font les mêmes constatations; elles sont confirmées ensuite par Dieudonné (1899).

4° B. PROTEUS. — Achard (1897) réalise, avec Lannelongue, des expériences qui établissent le rôle de la transmission placentaire avec une telle précision que nous les rapportons « in extenso » :

1° Femelle (de cobaye) sacrifiée après avoir subi pendant plus d'un mois une série d'inoculations virulentes. Le sang possède un fort pouvoir agglutinant, la bile et l'humeur aqueuse en sont dépourvues. L'utérus contient un fœtus dont le sang donne une réaction faible; le liquide amniotique donne une réaction plus forte;

2° Femelle sacrifiée après trois mois d'inoculations. Le sang donne la réaction agglutinante d'une façon intense; la bile et l'urine n'en donnent aucune, l'humeur aqueuse ne donne qu'une réaction douteuse.

L'utérus contient trois fœtus dont le sang est doué d'un assez fort pouvoir agglutinant; il en est de même du liquide amniotique;

3° Femelle inoculée pendant trois mois. Elle met bas un petit à terme dont le sang donne nettement la réaction agglutinante et la conserve pendant plus de six semaines. Le sang de la mère est très fortement agglutinant; le lait donne aussi la réaction; l'urine n'a qu'un faible pouvoir agglutinant et la bile et l'humeur aqueuse n'en ont aucun;

4° Femelle de cobaye soumise depuis trois mois et demi aux inoculations et dont le sang possède un pouvoir agglutinant intense. Elle met bas deux petits. L'un est mort-né. Son sang donne une réaction très marquée, l'humeur aqueuse et la bile ne donnent rien. (Le contenu gastrique donne une faible réaction, mais il est mélangé d'un peu de sang.) L'autre petit est vivant; son sang donne fortement la réaction et la conserve trois semaines. Le sang maternel donne la réaction.

« ... Dans les faits positifs que nous venons de rapporter, *le passage de la propriété agglutinante à travers le placenta, ne peut être attribuée à l'infection fœtale*, car nous avons pu constater la stérilité des fœtus morts, et les petits qui ont vécu n'ont présenté aucun signe d'infection. C'est donc par diffusion des humeurs qu'a dû s'opérer la transmission fœtale de la propriété agglutinante du sang maternel, et il faut reconnaître que le placenta, même sain, et capable d'arrêter les germes, n'oppose à cette propriété

qu'une barrière imparfaite; comme le fait un filtre de porcelaine, il n'en retient qu'une partie et il la laisse passer, à un degré moindre, dans le sang fœtal, qui peut garder ainsi quelque temps encore après la naissance l'impression et comme le souvenir de l'infection maternelle. »

5° B. ABORTUS. — Hagan (1912) constate leur passage chez les fœtus de cobayes immunisés.

6° ANTICORPS DU B. DE KOCH. — Le rôle du placenta dans la transmission des anticorps tuberculeux, reconnu par Lagriffoul et Pagès (1903), est étudié de très près par Debré et Lelong (1925) : « La comparaison des réactions dans le sang du cordon et dans le sang veineux maternel montre que le passage des anticorps à travers le placenta n'est pas dû à une filtration passive : *le placenta modifie les anticorps*. Tantôt il les laisse passer à un taux équivalent à celui qu'ils ont dans le sang maternel. Tantôt il se comporte comme une barrière, exerçant sur eux une action d'arrêt; cette action d'arrêt peut être complète et les anticorps présents dans le sang maternel ne sont pas décelables dans le sang funiculaire; elle peut être incomplète : les anticorps sont présents dans le sang du cordon à un taux réduit. Tantôt, et ces faits sont les plus curieux, le placenta semble avoir sur les anticorps une action de concentration ou de réactivation : ils apparaissent dans le sang du cordon à un taux supérieur à celui qu'ils avaient dans le sang maternel. (Par exemple : sang maternel : + 2; sang du cordon : + 4) ou même ils apparaissent dans le sang du cordon alors qu'ils n'étaient pas décelables dans le sang maternel. (Par exemple : sang maternel : 0; sang du cordon : + 4. »

Quelle que soit l'interprétation de ces faits, nous n'en devons pas moins retenir que :

1° Le taux des anticorps chez le fœtus est variable;

2° Il n'y a aucun rapport *constant* entre le taux du jeune et celui de la mère;

3° Ce taux du jeune peut être à la naissance, et suivant les cas, tantôt inférieur, tantôt égal, tantôt supérieur à celui de la mère.

III. Anticorps divers

1° ANTITRYPSINE, ANTISAPONINE, STAPHYLO-ANTILYSINE, VIBRIO-ANTILYSINE. — Leur transmission par voie placentaire est observée par Reymann (1920).

Avec l'*antitrypsine*, il constate que la quantité d'anticorps chez le nouveau-né (215 unités par c. c.) est au début plus forte que celle du sang maternel (114 unités par c. c.); puis cette quantité décroît rapidement pour devenir nulle au bout de quelques mois.

Reymann vérifie le phénomène avec l'*antisaponine* et certains anticorps microbiens (*staphylo-antily sine*, *vibrio-antily sine*). Dans ces deux derniers cas, non seulement les anticorps sont, au début de la vie, plus abondants chez le nouveau-né que chez la mère (1), mais leur taux s'élève encore un mois après la naissance, phénomène attribué par l'auteur à l'allaitement maternel.

2° PRÉCIPITINES. — Leur transmission par voie placentaire est observée chez le lapin par Merckel (1904).

3° HÉMOLYSINES. — Tous les cas de transmission d'hémolysines que nous avons rapportés se sont effectués par voie placentaire.

Krauss (1901) étudie cette transmission chez le lapin et chez la chèvre; les hémolysines du sang maternel sont retrouvées dans celui du jeune. Elles sont inexistantes dans le lait. C'est donc bien par voie placentaire qu'elles ont été transmises.

Toutefois, Famulener (1912) estime que ces résultats n'ont qu'une valeur toute relative, des sérums normaux pouvant renfermer des hémolysines naturelles.

(1) Ces résultats confirment ceux que Debré et Lelong ont obtenus avec les anticorps tuberculeux et que nous venons de rapporter.

ARTICLE II

Transmission placentaire faible, douteuse ou absente.

A) ANTITOXINES

I. Antitoxines végétales

Ehrlich (1892) signale l'absence de transmission placentaire de ces antitoxines (abrine, ricine, robine), alors que la transmission par voie digestive (lait) est démontrée.

II. Antitoxines microbiennes

1° DIPHTÉRIE. — Römer (1901) constate l'absence de transmission placentaire de l'antitoxine diphtérique.

Une jument hautement immunisée pendant la gestation (1 c. c. de son sérum prélevé au moment de l'accouchement contient 58 unités antitoxiques) *ne transmet pas trace d'antitoxine à son poulain*. Or, celui-ci, au bout de quatre jours d'allaitement maternel, présente déjà, dans son sérum, 1/10^e d'unité antitoxique. Au douzième jour, on trouve cinq unités. A partir de ce moment, le pouvoir antitoxique subit des variations; mais, dans l'ensemble, il diminue progressivement.

De même Ikeda (1924), toujours chez des juments immunisées vis-à-vis de la toxine diphtérique, constate bien la présence d'anticorps dans le sang du jeune à la naissance; mais leur quantité est insignifiante et diminue rapidement si le poulain n'absorbe pas le lait maternel.

C'est donc par la voie digestive que s'opère la transmission.

2° TÉTANOS. — Les résultats négatifs de Römer et d'Ikeda chez la jument, avec la toxine diphtérique, sont à rapprocher des résultats positifs obtenus par Ransom chez le même animal, mais avec la toxine tétanique.

Römer attribue les résultats positifs de Ransom à la pré-

sence de lésions placentaires. Adoptant l'opinion exprimée avant lui par plusieurs auteurs (Achard et Bensaude, 1896; Charrier et Apert, 1896), il estime que, normalement, la quantité d'antitoxine traversant le placenta est très minime, voire même nulle, et qu'il se produit à son niveau une véritable filtration.

Son hypothèse est appuyée sur des expériences réalisées chez le lapin :

Une lapine reçoit, pendant sa gestation, quatre-vingts unités immunisantes d'antitoxine tétanique. Deux de ses cinq petits sont saignés dès la naissance. Leur sang ne renferme pas trace d'antitoxine, alors que le sang de la mère contient à ce moment, plus de $1/3^e$ d'unité immunisante par centimètre cube.

Cette expérience n'est nullement démonstrative. Ne peut-on invoquer l'insuffisante immunité de la mère ? Elle est ici de $1/3$ d'unité, alors que, dans le cas de Ransom, elle est de 2 unités $1/2$. Le serait-elle d'ailleurs que nous n'accepterions pas davantage l'interprétation de Römer. Nous estimons que la différence entre les résultats de Ransom et ceux de Römer peut tenir à ce que l'un expérimente avec la toxine tétanique qui franchit le placenta, l'autre avec la toxine diphtérique qui ne le franchit pas. Et nous voulons voir dans ce fait un nouvel argument en faveur de notre hypothèse de l'électivité placentaire à l'égard des divers anticorps.

B) AGGLUTININES

AGGLUTININES TYPHIQUES. — Certains observateurs ont recherché en vain la transmission de ces anticorps par voie placentaire, et l'on devrait conclure dès maintenant au caractère conditionnel de cette transmission si ces faits négatifs ne comportaient des réserves.

Etienne (1896) signale l'absence de pouvoir agglutinant chez un fœtus de quatre mois et demi recueilli à l'autopsie d'une femme morte de fièvre typhoïde. Pour cet auteur, la

transmission des agglutinines ne serait observée que lors d'altérations placentaires et d'une infection du fœtus.

Or, Kassel et Mann (1899) formulent des conclusions absolument opposées. Pour eux, on peut trouver des agglutinines dans le sérum de fœtus expulsés par des femmes atteintes de fièvre typhoïde, alors que le placenta n'a pas été traversé et que les enfants ne présentent aucune lésion.

Loin de nous l'idée qu'une immunité active ne puisse être consécutive chez le fœtus à une évolution virulente. Nous pensons seulement que c'est là l'exception et que, en général, la transmission des anticorps s'effectue passivement, même à travers un placenta non altéré.

Nous rapportons d'ailleurs des cas de transmission placentaire d'anticorps acquis par la mère avant la conception, soit activement (injection de virus), soit même passivement (injection de sérum). Le rôle des altérations placentaires ne saurait être invoqué ici.

Charrier et Apert (1896), chez un embryon de trois mois expulsé au *vingtième jour de la maladie* par une mère ayant présenté au quatorzième et au vingt et unième jour une réaction agglutinante typique, constatent :

1° L'absence absolue du pouvoir agglutinant dans l'organisme fœtal;

2° La présence du pouvoir agglutinant *dans le placenta*.

« Cette deuxième constatation, déclarent Charrier et Apert, paraît prouver que le placenta sert de filtre pour retenir dans l'organisme maternel, non seulement les substances agglutinantes, mais vraisemblablement les toxines, dont le passage dans l'organisme fœtal y produirait sans doute l'apparition de la propriété agglutinante. On comprend que les conditions seraient changées s'il existait des lésions placentaires permettant aux bacilles typhiques et à leurs produits de pénétrer dans l'organisme fœtal, comme cela a été quelquefois observé » (1).

(1) La constatation d'un pouvoir agglutinant dans ces conditions n'aurait plus aucun intérêt. Il témoignerait de l'infection du fœtus à la faveur des altérations placentaires.

Cette observation négative, de même que celle d'Etienne, appelle une remarque. Il s'agit d'un fœtus de quatre mois et demi dans un cas, de trois mois dans l'autre. Or, nous savons que la fixation des anticorps n'est possible qu'à un stade assez avancé de la vie fœtale. Nous constatons aussi que les observations positives (Dieulafoy, Widal et Sicard, Mossé et Daunic, etc...) concernent le plus souvent des fœtus à terme ou déjà très développés.

De plus, Charrier et Achard considèrent que le placenta est capable de « filtrer » les anticorps, opinion déjà exprimée par Achard et Bensaude (28 septembre 1896) : « La barrière si fragile du placenta peut suffire à arrêter la propriété agglutinante, comme Etienne l'a observé chez le fœtus humain, et comme nous l'avons vu chez le lapin. »

D'après cette conception, le passage des anticorps impliquerait une lésion du placenta. Il est certain que, lors d'altérations placentaires, les agglutinines sont constatées en abondance dans le sang du jeune. Mais n'est-on pas en droit de conclure que, dans ce cas, ces agglutinines doivent résulter bien plus d'une infection contractée par le fœtus, grâce à ces altérations, que d'une transmission passive réalisée par la mère ?

En réalité, ainsi que nous le démontrons plus loin, le placenta normal est, en général, largement perméable aux anticorps et imperméable aux antigènes.

L'absence de transmission des agglutinines typhiques est également signalée par Schumacher. Il s'agit d'une chèvre hautement immunisée pendant sa gestation; le sang des chevreaux, *prélevé dès la naissance, et avant toute ingestion de colostrum*, n'avait aucun pouvoir agglutinant.

Cet échec n'a rien de très surprenant : la chèvre est normalement réfractaire au bacille typhique; d'autre part, Famulener a montré que c'est par voie digestive et spécialement par le colostrum que s'effectue, chez cet animal, la transmission de l'immunité.

Enfin, Kassel et Mann (1899) ne constatent pas de trans-

mission du pouvoir agglutinant dans trois cas; mais il s'agit de mères ayant eu la fièvre typhoïde quatorze mois, quinze ans, vingt et un ans avant leur grossesse, et leur pouvoir agglutinant, au moment de l'accouchement, n'était jamais supérieur à 1 p. 50.

C) ANTICORPS DIVERS

1° HÉMOAGGLUTININES. — L'absence de transmission de ces anticorps par voie placentaire est signalée par Kraus (1901). Les hémagglutinines sont absentes dans le sang d'un chevreau né d'une mère immunisée; mais elles sont présentes dans le lait de celle-ci.

2° HÉMOLYSINES. — De ses expériences sur la transmission du pouvoir hémolytique chez la chèvre, Famulener (1912) conclut : « Le placenta joue un faible rôle dans le passage de l'hémolysine chez le jeune avant la naissance. Ce rôle est pratiquement négligeable dans la plupart des cas. Le sang prélevé chez le nouveau-né avant qu'il ait ingéré les anticorps (du colostrum) ne renferme pas une quantité décelable d'hémolysines.

ARTICLE III

Conclusions

De l'ensemble des faits que nous venons de rapporter, se dégagent plusieurs considérations.

A. LA TRANSMISSION PLACENTAIRE EST INDÉNIABLE. — De nombreuses observations établissent nettement la présence chez le fœtus et chez l'enfant nouveau-né des anticorps maternels.

Dès 1896, Vaillard conclut de ses expériences sur la transmission placentaire au cobaye et au lapin des anti-

corps du tétanos, du charbon, du choléra et du vibron avicidé : « Toutes les femelles ont invariablement communiqué à leur descendance l'immunité dont elles étaient pourvues. Cette transmission ne se limite pas à la portée qui suit la vaccination. Elle s'observe sur des portées subséquentes, longtemps même après la cessation des injections vaccinales, c'est-à-dire tant que persiste l'immunité de la mère. »

B. LA TRANSMISSION PLACENTAIRE N'EST PAS CONSTANTE. — Elle n'est pas constatée lorsque :

- a) L'immunité de la mère est insuffisante;
- b) Les tissus du fœtus, encore trop peu différenciés, sont incapables de fixer les anticorps;
- c) La voie digestive se substitue à la voie placentaire.

C. MÉCANISME DE LA TRANSMISSION PLACENTAIRE. — L'immunité transmise par voie placentaire est-elle de nature *passive* ou bien de nature *active* ? Résulte-t-elle du passage au jeune, à travers le placenta, des *anticorps* élaborés par la mère ? Résulte-t-elle de l'élaboration des anticorps chez le jeune à la suite du passage des *antigènes* maternels ? En un mot, le placenta est-il perméable ou imperméable aux antigènes ?

a) *Perméabilité placentaire.* — Elle est indéniable et elle est réalisée dans deux cas particuliers :

- 1° Le placenta est altéré;
- 2° Il s'agit de virus filtrables et de formes microbiennes filtrables.

1° *Altérations placentaires* : On conçoit aisément qu'elles permettent le passage des antigènes et la constitution chez le jeune d'une immunité active;

2° *Virus filtrables et formes microbiennes filtrables* : Nous avons déjà rapporté les travaux récents sur les formes dites « filtrantes », capables de franchir un placenta normal. Ce ne sont là que des faits d'exception, et nous pen-

sons que le placenta sain constitue, dans la majorité des cas, une barrière à l'infection maternelle.

L'immunité transmise serait-elle aussi fréquente si elle ne pouvait s'établir qu'à la faveur de germes filtrables ou d'altérations placentaires ?

b) *Imperméabilité placentaire.* — Dans tous les autres cas, le placenta est imperméable aux antigènes, quels qu'ils soient.

« S'il laisse passer librement les anticorps, il se comporte à l'égard des microbes comme un filtre de porcelaine. » (Achard, 1897.)

Zammit (1908), puis Burnet (1926), reconnaissent aussi cette imperméabilité placentaire. Des chevreaux nés de mères infectées par le méliococcus et qui possèdent un pouvoir agglutinant manifeste à leur naissance sont reconnus indemnes plusieurs mois après.

Debré et Lelong (1925) montrent que l'élévation du taux des anticorps tuberculeux chez le jeune par rapport à celui de la mère ne peut être expliqué par la contamination du jeune.

Nattan-Larrier, Ramon et Grasset (1925 et 1927) démontrent non seulement la réalité, mais encore le caractère tout à fait électif de cette imperméabilité.

« Les toxines ou les anatoxines, dans les conditions expérimentales qui s'éloignent le moins des conditions naturelles, ne paraissent pas franchir le placenta. Au contraire, les anticorps, c'est-à-dire, dans nos études, les antitoxines, même hétérologues, ne sont pas arrêtées par le placenta. Ainsi s'explique la nature de l'immunité que les femelles traitées par l'anatoxine transmettent aux fœtus. »

D'autre part, « ces expériences montrent la précision du rôle de l'ectoderme placentaire qui, mis en présence de substances dont la nature est plus ou moins comparable, ne se laisse traverser que par certaines d'entre elles. L'imperméabilité du placenta pour les antigènes non figurés, tels que les toxines et anatoxines, semble encore plus remarquable lorsqu'on se rappelle avec quelle facilité cer-

tains virus invisibles paraissent pénétrer dans le tissu placentaire et le franchir. »

On doit à Charrin (1899) une démonstration clinique de cette imperméabilité placentaire : il observe douze cas de fièvre typhoïde développés chez des femmes arrivées à la fin de la grossesse. Ces femmes ont toutes accouché dans les premiers jours de la maladie... Aucun des rejetons n'a eu la dothiéntérie.

D. CONDITIONS DE LA TRANSMISSION PLACENTAIRE. — Les conditions à réaliser par la mère sont les mêmes dans la transmission placentaire que dans la transmission digestive, et même dans la transmission cellulaire. Nous les envisagerons ailleurs.

E. LE PLACENTA N'ÉTANT PAS SEUL A JOUER UN RÔLE DANS L'IMMUNITÉ TRANSMISE, QUELLE EST SA PART RELATIVE ? — Nous montrerons dans le chapitre suivant que la transmission digestive joue un rôle au moins aussi considérable que la transmission placentaire. Quant à l'influence relative de cette dernière, elle sera envisagée dans une étude d'ensemble.

Mais nous devons, dès maintenant, faire remarquer que, pour l'appréciation du rôle de la transmission placentaire, les observations publiées n'ont pas toutes la même valeur. Comment l'immunité est-elle décelée chez le jeune ? Le sang est-il recueilli dès la naissance ou bien quelques heures après, alors que le nouveau-né a déjà absorbé le colostrum ?

Aussi nous appuyerons-nous uniquement sur les cas dans lesquels les anticorps sont retrouvés *chez le fœtus*. Ils suffisent à établir la réalité et l'importance de la transmission placentaire.

F. RÉFLEXIONS SUGGÉRÉES PAR LA TRANSMISSION PLACENTAIRE DE L'IMMUNITÉ. — Nombre d'auteurs ont attribué une importance primordiale au placenta dans la transmission de l'immunité. Des faits nouveaux tendent à confirmer

cette opinion. Il était jusqu'à présent de notion classique qu'un placenta non altéré oppose aux microbes une barrière infranchissable. Or, les travaux récents de Calmette et de ses collaborateurs (1) établissent que des formes filtrantes de microbes (du bacille de Koch en particulier) sont capables de passer chez le fœtus à travers un placenta sain. Il est permis de se demander si les virus filtrables ne sont pas capables, eux aussi, de diffuser par cette voie, et partant, de réaliser, *in utero*, des immunités actives.

*
**

Nous groupons dans ce tableau les quelques cas de transmission placentaire pour lesquels des précisions suffisantes ont été données par les auteurs.

AUTEURS	SUJET	ANTICORPS	IMMUNITÉ de la mère	IMMUNITÉ du jeune	RAPPORT de l'I. du jeune à l'I. de la mère.
<i>A. Transmission d'un état réfractaire</i>					
RAMON.....	Lapin.	Antitoxine tétanique.	2.000 u. antitox.	2.000 u. antitox.	1
<i>B. Transmission d'anticorps</i>					
RANSOM.....	Cheval.	Antitoxine tétanique.	2 1/2 u. antitox.	1/2 u. antitox.	1/5
YOUREWITCH	Cobaye	Agglutinine typhique.	Taux d'agglutine 3 à 30.	Taux d'agglutine 1	1/3 à 1/30
STAÜBLI.....	—	—	?	?	1
—	—	—	1 p. 400	1 p. 40	1/10
—	Femme	—	1 p. 200	1 p. 100	1/2

(1) La bibliographie complète de cette question est donnée par Arloing et Dufour. Le virus tuberculeux filtrant et les acquisitions nouvelles sur l'hérédité tuberculeuse. *Presse médicale*, 1927, N° 2, 5 janvier.

· CHAPITRE III

Transmission digestive de l'immunité

ARTICLE PREMIER

Rôle de la transmission digestive

L'idée de la transmission par le lait de la mère d'une résistance à certaines infections est depuis longtemps admise par nombre d'observateurs. Dès 1799, Hufeland (d'après Neumann, 1895) prétend que le lait d'une femme récemment guérie de la variole possède un pouvoir protecteur pour l'enfant. Cette notion, exprimée à diverses reprises par les médecins et par les vétérinaires, demeure longtemps à l'état d'hypothèse et elle apparaît comme un fait exceptionnel.

L'observation tend à démontrer que ce pouvoir protecteur du lait s'exerce surtout pendant les premiers jours de la vie, soit que le colostrum possède des propriétés particulières, soit que le nouveau-né présente une aptitude spéciale à utiliser les substances immunisantes ingérées.

Nombre d'expérimentateurs n'ont pas étudié spécialement les propriétés du colostrum. Parfois leurs recherches portent sur les propriétés du lait sécrété plusieurs semaines ou plusieurs mois après l'accouchement. D'autres n'indiquent pas exactement l'époque de leurs recherches par rapport à la naissance. Ainsi, les résultats de l'épreuve du lait

s'appliquent parfois en partie au lait colostral, sans qu'il soit toujours possible de préciser le rôle de celui-ci.

Par contre, certains auteurs analysent avec précision le rôle du colostrum, c'est-à-dire du produit de la sécrétion mammaire pendant les huit ou dix jours qui suivent la délivrance.

Nous sommes donc conduits à étudier successivement : d'abord le rôle du lait, confondu ou non avec celui du colostrum, ensuite le rôle particulier du colostrum dans l'immunité transmise.

A) RÔLE DU LAIT DANS L'IMMUNITÉ TRANSMISE

Les propriétés immunisantes du lait peuvent être décelées de multiples façons. La plus simple, au point de vue expérimental, consiste dans la recherche des anticorps dans ce produit. Malheureusement, cette constatation n'a qu'une valeur relative. Les mêmes anticorps peuvent se trouver à la fois dans le lait et dans les tissus du nouveau-né où ils ont été accumulés pendant la gestation (Mossé et Daunic, Achard, 1897). Les anticorps peuvent aussi exister dans le lait en trop petite quantité pour que leur transmission soit possible ou décelable.

Nous devons donc étudier successivement :

- a) La présence des anticorps dans le lait;
- b) La transmission de ces mêmes anticorps;
- c) La transmission par le lait d'un état réfractaire.

I. Présence d'anticorps dans le lait

1. *Antitoxines*

a) ANTITOXINES VÉGÉTALES. — La présence de ces antitoxines dans le lait est démontrée par Ehrlich (1892) et par Morgenroth (1899);

b) ANTITOXINE TÉTANIQUE. — Ehrlich et Wassermann (1894) montrent que, chez le cobaye immunisé, le

sérum a toujours une teneur en antitoxines très supérieure à celle du lait. Les rapports oscillent dans les proportions suivantes :

De 1 à 15, dans les conditions optima;		
De 1 à 20, — — —	habituelles;	
De 1 à 30, — — —	défavorables.	

Ransom (cité par Römer, 1901) recherche la teneur en antitoxines tétaniques du lait d'une jument immunisée pendant la gestation.

Au moment de l'accouchement, 1 centimètre cube du sérum neutralise deux unités et demie antitoxiques. A ce même moment, 1 centimètre cube de lait neutralise seulement un vingtième d'unité (50 fois moins que le sérum). Aucune transmission au nouveau-né n'est observée.

Cet échec peut être attribué à la faible valeur antitoxique du lait, car, ainsi que nous le verrons, la transmission des antitoxines par le lait est possible chez le cheval.

c) ANTITOXINE DIPHTÉRIQUE. — La présence des antitoxines diphtériques dans le lait est mise en évidence par Ehrlich et Wassermann (1894). Leurs expériences, très précises, sont réalisées sur des chèvres fortement immunisées vis-à-vis de la toxine diphtérique (injections de cultures d'âge croissant, de trois à quarante jours, et dont la toxicité est soigneusement titrée).

Le sérum de ces chèvres acquiert un pouvoir immunisant tel que 0 c. c. 002 suffisent à protéger contre une dose mortelle de toxine un cobaye de 350 grammes.

Le lait de ces chèvres arrive à posséder un pouvoir immunisant tel que 1/10^e c. c. protège contre une dose mortelle de toxine un cobaye de 250 grammes.

Le tableau suivant permet de comparer le pouvoir antitoxique du sérum et du lait.

Des cobayes sont pris comme sujets d'expérience. Chacun d'eux reçoit : d'une part, une dose mortelle de toxine (9/10^e de c. c.), d'autre part, une quantité variable de sérum ou de lait.

POIDS DU COBAYE	QUANTITÉS INJECTÉES DE		RÉSULTATS
	SÉRUM	LAIT	
340 grammes.	0 ^{cc} 002		Aucun accident.
350 —	0 ^{cc} 0015		Accidents locaux légers.
310 —	0 ^{cc} 0010		Mort en trois jours.
250 —		0 ^{cc} 1	Aucun accident.
250 —		0 ^{cc} 075	Accidents locaux.
260 —		0 ^{cc} 05	Accidents locaux fugaces.

D'autres expériences donnent des résultats à peu près semblables : la valeur immunisante du lait est toujours nettement inférieure à celle du sérum maternel. Ehrlich et Wassermann expliquent ce fait par la dilution plus grande des anticorps dans le lait. Ils font remarquer qu'une chèvre donne en moyenne 30 litres de lait par mois, alors qu'on ne pourrait, dans le même temps, obtenir sans dommage plus d'un litre et demi de sang (c'est-à-dire environ 700 grammes de sérum).

En 1897, Salomonsen et Madsen constatent la présence d'antitoxines diphtériques dans le lait d'une jument immunisée. Les chiffres rapportés montrent, une fois de plus, que : 1° la teneur du lait en antitoxines est considérablement moindre que celle du sang. « Le pouvoir antitoxique du sang est environ deux cents fois plus fort que celui du lait » ; 2° ce rapport se maintient constant durant la plus grande partie de la lactation, et, lorsqu'il varie, « le pouvoir antitoxique du lait suit exactement les variations de celui du sang ».

Römer (1901) dose les antitoxines diphtériques contenues dans le lait d'une jument immunisée pendant la gestation.

Le pouvoir antitoxique du lait se maintient constant pendant les premières semaines qui suivent l'accouchement. Il diminue ensuite progressivement. Quarante jours

après l'accouchement, il n'est plus que d'un quart d'unité immunisante par centimètre cube (1).

Dziergowski (1901), toujours chez la jument, trouve que le rapport de la teneur en antitoxines diphtériques du lait à celle du sérum, est de 1/15, 1/20 et 1/30.

2. Agglutinines

AGGLUTININES TYPHIQUES. — Achard (31 juin 1896) semble avoir été le premier à constater « l'action agglutinante sur le bacille d'Eberth du lait d'une nourrice atteinte de fièvre typhoïde... Les amas sont aussi nombreux et volumineux avec le lait qu'avec le sérum sanguin... Vis-à-vis des cultures, le lait se comporte comme le sérum sanguin ». « Toutefois, l'examen du sérum de l'enfant qui se nourrissait de ce lait a été négatif. »

L'auteur ne donne pas d'indication précise sur le taux de ces agglutinations. N'est-ce pas à son insuffisance qu'est due l'absence de transmission ?

Achard et Bensaude (31 juillet 1896) rapportent l'observation d'une femme de vingt-six ans qui, au quinzième jour d'une dothiéntérie, entre dans le service de l'un d'eux, avec un enfant de deux mois qu'elle allaite. Son lait détermine, à 1 p. 10, une agglutination macroscopique des plus nettes des cultures jeunes d'Eberth en bouillon. Le sérum de l'enfant n'est pas examiné.

Tiercelin et Lenoble (1896) obtiennent une agglutination très marquée avec le lait de nourrices atteintes de fièvre typhoïde.

Dieulafoy, Widal et Sicard (29 septembre 1896) constatent la réaction agglutinante avec le lait d'une lapine et avec celui d'une chèvre inoculées avec le bacille d'Eberth.

Charrin (1899) décele des agglutinines dans le lait d'une femme qui allait atteindre le premier septenaire d'une

(1) Indiquons, dès maintenant, que le pouvoir antitoxique est beaucoup plus élevé dans le colostrum de la même jument (58 unités immunisantes par centimètre cube au moment de l'accouchement).

dothiéntérie. Le pouvoir agglutinant du lait est de 1 p. 30; celui du sérum de 1 p. 40 à 1 p. 50. Aucun pouvoir agglutinant n'est constaté dans les humeurs du nouveau-né.

(On ne saurait s'étonner de ce résultat négatif. Nous montrerons que le pouvoir agglutinant du lait et celui du sang de la mère doivent être beaucoup plus élevés pour qu'il y ait transmission à l'enfant.)

D'après Schumacher (1901), le lait d'une typhique agglutine au même titre que le sérum (1 p. 400), mais la transmission ne s'opère pas par voie digestive.

Staübli (1903) recherche les agglutinines, non seulement dans le lait, mais dans les liquides organiques de cobayes immunisés vis-à-vis du bacille d'Eberth. Ses conclusions sont les suivantes :

a) Les agglutinines produites chez le cobaye à la suite d'une infection par le bacille typhique ne se trouvent pas ou ne se trouvent qu'en proportion très faible (comparée à celle du sérum) dans : l'urine, la bile, la salive, les larmes, les eaux amniotiques (1);

b) ...

c) Au moment de la lactation, ces agglutinines se *trouvent en quantités considérables dans le lait*, et, au moment de la naissance, leur proportion peut dépasser celle des agglutinines du sérum.

Nous reproduisons ci-après le tableau d'expérience donné par Staübli.

(1). Des constatations analogues sont faites par Achard (1897) chez les femelles de cobayes immunisées vis-à-vis du *B. proteus*. La bile n'a aucun pouvoir agglutinant, quel que soit le degré d'immunité de la mère. Le pouvoir agglutinant de l'humeur aqueuse reste également négatif dans tous les cas. C'est à peine s'il devient douteux lorsque la mère a une immunité très solide. L'urine acquiert un faible pouvoir agglutinant lorsque la mère est hautement immunisée. Quant au liquide amniotique, il a témoigné d'un pouvoir agglutinant « assez fort » dans un cas où le sang avait un « pouvoir agglutinant intense ».

TABLEAU A

COBAYE	DATE		DATE		TITRE D'AGGLUTINATION	
	de la première injection.	de la dernière injection.	de l'accouchement.	du titrage	du sérum.	du colostrum ou du lait.
B 1.....	11 juin	4 août.	23 août.	23 août.	1 p. 16.000	1 p. 16.000
				29 —	»	»
				12 sept.	1 p. 2.000	1 p. 1.000
				28 —	»	1 p. 600
B 2 (*)..	»	»	3 déc.	3 déc.	1 p. 400	1 p. 12.800
				5 —	»	1 p. 800
C.....	11 juin	22 oct.	13 nov.	15 nov.	1 p. 6.400	1 p. 1.600
				19 —	»	»
				26 —	»	»
				10 déc.	»	»
				15 nov.	1 p. 12.800	1 p. 800
D.....	»	29 sept.	15 nov.	19 —	»	1 p. 400
				26 —	1 p. 6.400	»
				3 déc.	1 p. 6.400	1 p. 400
J.....	30 août	12 sept.	25 sept.	25 sept.	1 p. 4.000	1 p. 32.000
L.....	16 sept.	16 sept.	27 sept.	28 —	1 p. 10	1 p. 50
R.....	13 oct.	29 oct.	5 nov.	5 nov.	1 p. 6.400	1 p. 100.000
S.....	13 oct.	19 oct.	5 nov.	5 —	1 p. 12.800	1 p. 100.000
V.....	22 nov.	26 nov.	23 nov.	23 —	1 p. 25	1 p. 25
				3 déc.	1 p. 3.200	1 p. 400

Remarque de l'auteur. — Pour les cobayes J., L., R., S. les examens n'ont pu être prolongés. Les jeunes sont morts et la sécrétion lactée s'est tarie chez les mères.

L'analyse de ces résultats permet des remarques intéressantes.

a) *Le pouvoir agglutinant du colostrum et du lait varie dans des limites considérables (0 à 100.000).*

Les facteurs de ces variations sont sans doute nombreux; toutefois, deux circonstances semblent devoir être retenues a priori : la durée et l'intensité de l'immunisation d'une

(*) Il s'agit du cobaye B' 1 qui a mis bas une deuxième fois le 3 décembre sans avoir été réinoculé.

part; le délai qui s'écoule entre la fin de l'immunisation et l'accouchement, d'autre part.

Dans le but de discerner le rôle de ces deux conditions, nous avons isolé certaines indications du tableau de Staübli :

TABEAU B

COBAYES	INTERVALLE entre la première et la dernière injection.	INTERVALLE entre la dernière injection et l'accouchement.	TAUX D'AGGLUTINATION OBTENU A LA NAISSANCE	
			Dans le lait.	Dans le sérum maternel.
B 1.....	23 jours.	18 jours.	1 p. 16.000	1 p. 16.000
B 2.....	23 —	120 —	1 p. 12.800	1 p. 400
C.....	133 —	22 —	1 p. 1.600	1 p. 6.400
D.....	110 —	42 —	1 p. 800	1 p. 12.800
J.....	13 —	13 —	1 p. 32.000	1 p. 4.000
L.....	0 —	11 —	1 p. 50	1 p. 10
R.....	16 —	6 —	1 p. 100.000	1 p. 6.400
S.....			1 p. 100.000	1 p. 100.000
V.....	4 —	1 —	1 p. 25	1 p. 25

NOTA. — Les doses injectées n'étant pas précisées par l'auteur, le temps pendant lequel l'immunisation est pratiquée (intervalle entre la première et la dernière injection, est le seul élément dont nous disposions.

Nous avons négligé l'observation du cobaye L dont l'immunisation était notoirement insuffisante.

Par contre, celle du cobaye B1-B2 mérite d'être retenue. Le 23 août, au moment de l'accouchement, son sérum et son lait agglutinent à 1 p. 16.000, et ces taux sont encore constatés six jours plus tard; puis, suivant la règle, le pouvoir agglutinant diminue rapidement dans le sérum et plus encore dans le lait : le 28 septembre, les taux sont de 1 p. 2.000 pour le sérum et de 1 p. 600 pour le lait.

Le 3 décembre, le cobaye accouche à nouveau. *Aucune injection immunisante n'a été pratiquée depuis quatre mois, et le sérum n'agglutine qu'à 1 p. 400, alors que le colos-*

trum agglutine à 1 p.12.800, taux qui tombe à 1 p. 800 le surlendemain, 5 décembre.

Il s'est donc produit une véritable accumulation d'anticorps dans la mamelle pendant la gestation. La décharge s'est produite au moment même ou le nouveau-né se trouvait dans les conditions les plus favorables à l'absorption, c'est-à-dire immédiatement après la naissance.

Cette constatation expérimentale est restée isolée; mais elle acquiert toute sa valeur si on la rapproche de certains faits d'observation, et nous la rappellerons plus loin;

b) Les expériences de Staübli montrent encore que *s'il existe un rapport nécessaire et certain entre le pouvoir agglutinant du sérum et du lait, ce rapport n'est pas constant.*

Staübli constate que la teneur du lait en agglutinines n'obéit pas aux mêmes lois que celle des autres liquides organiques. *Il se produit manifestement, sous certaines influences, et notamment par le fait de la gestation, une accumulation des anticorps dans le lait;* leur proportion est de dix à vingt fois plus considérable dans le lait que dans le sang. « Cette constatation, dit Staübli, nous amène à penser que la fonction de la glande mammaire n'est pas seulement d'excréter des anticorps qui lui sont amenés par le sérum, mais qu'elle joue un rôle actif dans la transmission de l'immunité » (1).

Il rappelle, à ce propos, les travaux de Picks (1901) qui assimile les agglutinines à des corps albumineux, parce qu'elles se trouvent adsorbées à des « globulines fractionnées ». Or, la glande mammaire est la seule glande qui, à l'état physiologique, excrète des albumines en quantités aussi notables. Il n'est donc pas extraordinaire de trouver dans le lait des agglutinines en si grandes proportions.

En réalité, les conditions des variations respectives du pouvoir agglutinant du sérum et du lait restent à détermi-

(1) Ce rôle de la glande mammaire est à rapprocher de celui que Debré et Lelong assignent au placenta dans la transmission des anticorps tuberculeux.

ner. Le phénomène le plus apparent, l'accumulation des anticorps dans le colostrum, est lui-même inconstant, et rien ne permet de discerner les causes de ces variations;

c) Les variations du pouvoir agglutinant du lait dans les jours qui suivent la naissance sont indéterminées.

Nous voyons en général le pouvoir agglutinant diminuer dans les jours qui suivent la naissance. Cette diminution est tantôt assez lente (cobaye B1 et D), tantôt brusque (cobaye B2). Parfois, enfin, le pouvoir agglutinant reste remarquablement constant (cobayes C et D).

*
**

La présence des agglutinines typhiques dans le lait est encore étudiée par Daddi (1904) et par Bertarelli (1905).

Ce dernier étudie le passage dans le lait des agglutinines du sang chez le lapin et chez le chien.

Les prélèvements effectués au moment de l'accouchement donnent les taux ci-après :

	Sérum maternel	Lait
Chez le lapin.....	1 p. 800	1 p. 50
	1 p. 2.000	1 p. 100
	1 p. 4.000	1 p. 200
	1 p. 400	1 p. 30
Chez le chien.....	1 p. 800	1 p. 90

II. Transmission par le lait des anticorps et de l'état réfractaire.

Les travaux que nous venons d'analyser établissent la présence d'anticorps dans le lait. Il nous reste à examiner dans quelles conditions ces anticorps sont transmis aux nourrissons.

Nous envisagerons d'abord la simple transmission des anticorps, ensuite la transmission d'un véritable état réfractaire.

1. *Transmission par le lait des anticorps*

a) **Antitoxines**

1° ANTITOXINES DIPHTÉRIQUES. — Salge (1901), chez la femme, Römer (1901), chez la jument, signalent la transmission de ces antitoxines par le lait et ils en étudient les conditions.

En 1924, Ikeda reprend cette étude chez la jument. Il confirme entièrement les résultats obtenus par Ehrlich chez la souris avec les toxines végétales.

Trois juments reçoivent pendant toute la durée de leur gestation des injections de toxines diphtériques. La recherche des antitoxines est pratiquée par la méthode d'Ehrlich et par celle de Marx — infiniment plus sensible — dans le sérum des mères et dans celui des poulains, immédiatement après la naissance, avant qu'ils absorbent la moindre quantité de lait.

Les dosages comparés de ces sérums, prélevés avant l'allaitement, donnent les chiffres suivants :

Premier cas. — Pour 250 unités antitoxiques chez la mère, on a, chez le poulain, 1 unité.

Deuxième cas. — Pour 350 unités antitoxiques chez la mère, on a, chez le poulain, 1/4 d'unité.

Troisième cas. — Pour 300 unités antitoxiques chez la mère, on a, chez le poulain, 1/4 d'unité.

Deux poulains (n° 1 et 2) sont nourris par leur mère. Le troisième (n° 3) est mis au lait de vache. Le troisième et le dixième jour, des examens du sérum des poulains 1 et 2 montrent un accroissement considérable de la teneur en antitoxines. Par contre, chez le poulain n° 3, on voit disparaître graduellement les antitoxines qu'il possédait dans son sérum à sa naissance.

Conclusion : a) La quantité d'antitoxines constatées à la naissance, c'est-à-dire celles qui sont transmises par voie placentaire, est ici insignifiante. Et l'auteur estime même que ces antitoxines peuvent être considérées comme les témoins de l'immunité naturelle que possède tout cheval vis-à-vis de la diphtérie (1); b) les anticorps sont surtout

(1) C'est là, nous semble-t-il, une opinion un peu risquée. Il n'est nullement démontré, et d'ailleurs difficile à admettre, que l'immunité naturelle soit fonction de la présence d'anticorps dans le sérum.

abondants dans le lait des mères aussitôt après la délivrance (*c'est-à-dire dans le colostrum*); leur taux diminue très vite dans les jours qui suivent. Il semble qu'il y ait *accumulation dans la mamelle des antitoxines sécrétées par la glande* (1).

2° ANTITOXINES TÉTANIQUES. — Römer et Much (1906) constatent chez la vache la transmission de ces antitoxines par le lait, bien que les mères n'aient reçu qu'une immunité passive (injection de sérum antitétanique de cheval).

b) Anticorps microbiens

AGGLUTININES TYPHIQUES. — La présence des agglutinines typhiques dans le lait est, nous l'avons vu, signalée par plusieurs auteurs. Widal et Sicard, les premiers (24 juillet 1897), apportent de cette transmission au nouveau-né une démonstration qui leur permet de conclure : « La substance agglutinante typhique, comme certaines substances immunisantes, telles que les antitoxines de l'abrine, de la ricine, du tétanos, peut être transmise par l'allaitement, de la mère au nouveau-né, chez la souris. La transmission ne s'observe pas chez d'autres espèces, telles que le chat et le cobaye, dans les conditions que nous avons rapportées. »

Quelles sont ces conditions ?

L'intérêt de ce travail expérimental est tel que nous nous faisons un devoir de le publier *in extenso*. Il n'est pas d'expérimentateur qui ne doive le considérer comme un modèle de rigueur, de précision et de concision.

« Les résultats les plus saisissants sont obtenus en inoculant une souris qui vient de mettre bas avec un sérum puissamment agglomérant, et en lui transmettant ainsi une agglutination passive... Une souris de 25 grammes est ino-

(1) Ces constatations sont à rapprocher de celles que Staübli a pu faire avec les agglutinines typhiques chez le cobaye.

culée sous la peau, à partir du jour où elle a mis bas, avec un sérum d'âne d'un pouvoir agglutinatif de 1 p. 43.000. Elle reçoit, par doses fractionnées, 10 centimètres cubes de sérum dans l'espace de vingt-cinq jours... La puissance agglutinative de la mère dépasse, à certains jours, 1 p. 1.000; elle oscille, en général, entre 1 p. 700 et 1 p. 1000. Cette puissance fléchit rapidement, si l'on néglige de faire, durant quelques jours, l'inoculation d'entretien; ainsi, pendant la durée du traitement, le pouvoir tombe un jour à 1 p. 300, parce que l'animal n'avait pas été injecté depuis quatre jours.

« Le sang des petits, examiné trois jours après le début de l'expérience, était déjà agglutinatif. Cette souris avait, à ce moment, reçu en deux fois 1 centimètre cube de sérum. Le rapport entre le pouvoir agglutinatif de la mère et des enfants varie suivant l'époque où on le mesure.

« Treize jours après la naissance, une souris fille présentait un pouvoir agglutinatif qui était environ la moitié de celui de la mère.

« Cinq jours plus tard, le pouvoir du sang de la mère est de 1 p. 800, celui de la fille de 1 p. 250.

« A partir de ce moment, nous avons isolé cette souris fille. Trois jours plus tard, son sérum ne mesurait plus que 1 p. 100, et huit jours après, un nouvel examen ne permettait plus de déceler de réaction.

« *L'agglutination conférée par l'allaitement est donc une agglutination passive, persistant peu de temps.*

« Le pouvoir agglutinatif peut présenter des variations chez les individus de la même portée soumis au même allaitement. Ce pouvoir, mesuré chez quatre petits, le vingtième jour de la naissance, était chez l'un de 1 p. 100, chez deux autres de 1 p. 250, chez l'un enfin de 1 p. 200.

« *L'étude du phénomène de la transmission chez le cobaye ou chez le chat conduit à des conclusions toutes différentes de celles obtenues chez la souris.*

« Deux cobayes furent inoculés avec une culture de

bacille d'Eberth, l'une immédiatement après avoir mis bas, l'autre trois jours après la parturition.

« Un autre cobaye reçut en vingt jours, par inoculations successives dans le tissu cellulaire, 50 centimètres cubes d'un sérum agglutinant, à 1 p. 43.000; son sérum acquit de la sorte, à certains jours, un pouvoir agglutinatif à 1 p. 800.

« Le sérum des petits, nourris exclusivement avec le lait maternel, ne présentait pas trace de réaction agglutinante au moment où cet allaitement cessa, c'est-à-dire au vingt-quatrième jour de leur naissance.

« *Le phénomène ne semble pas être transmis par l'allaitement de la mère à l'enfant chez les cobayes.*

« Le lait de nos trois animaux en expérience n'était que faiblement agglutinatif, son *pouvoir d'agglomération* oscillait entre 1 p. 10 et 1 p. 30, et parfois même *semblait manquer, surtout après une tétée un peu abondante* (1).

« Les mêmes résultats sont constatés *chez le chat*. Une chatte, trois jours après la parturition, reçut, en injections sous-cutanées, 4 centimètres cubes d'une culture de bacille d'Eberth en bouillon, âgée de deux jours. *La réaction agglutinante n'apparut dans le lait que trois jours après l'inoculation*. Son pouvoir s'éleva progressivement jusqu'à 1 p. 400 dix jours après l'inoculation. A cette époque, le pouvoir du sérum sanguin était de 1 p. 3.000.

« Une autre chatte reçut, immédiatement après la mise bas, 10 centimètres cubes d'un sérum agglutinatif à 1 p. 43.000, et fut successivement inoculée à cette même dose, de deux en deux jours, jusqu'à concurrence de 50 centimètres cubes. Le pouvoir du sérum sanguin de cet animal n'a pas dépassé 1 p. 1.200, et celui de son lait 1 p. 150.

« *Le sang des petits* de ces deux chattes, exclusivement nourris par ce lait agglutinatif, fut fréquemment examiné pendant ce temps et *ne présenta jamais le phénomène de*

(1) Cette constatation confirme celles de Staübli et celles d'Ikeda et vient encore étayer l'hypothèse de l'accumulation des anticorps dans la glande mammaire.

l'agglutination, même après mélange fait à parties égales de leur sérum avec une culture de bacille typhique.

« Enfin, *deux petits chats*, âgés l'un de un mois, l'autre de six semaines, ont été nourris exclusivement, durant un mois et demi, avec *du lait de chèvre*, ayant un pouvoir agglutinatif variant entre 1 p. 300 et 1 p. 400. *Leur sang n'a jamais présenté de pouvoir agglutinatif.* »

Chez l'homme, Widal et Sicard (1897) ne réussissent pas à conférer un pouvoir agglutinant au sérum par ingestion de lait agglutinant. Et ils se demandent si « l'expérimentation poursuivie chez l'enfant nouveau-né ne conduirait pas à d'autres résultats. On sait, ajoutent-ils, qu'il faut compter avec le degré de la substance agglutinante, et, peut-être, par l'ingestion d'un liquide doué d'un extrême pouvoir agglutinatif, arriverait-on à provoquer le passage de cette substance chez l'animal jusque-là réfractaire ».

Widal et Sicard posent ensuite la question : « Comment expliquer ces divergences dans la transmission du pouvoir agglutinatif par ingestion suivant les espèces animales ? Doit-on accuser le chimisme digestif et le considérer comme le facteur principal de ces variations ? Ce n'est là qu'une hypothèse. »

Nous verrons comment cette hypothèse devait être bientôt entièrement confirmée.

Ces observations sont intéressantes à plus d'un titre. Il est un premier fait que nous nous plaisons à souligner. Il a suffi à Widal et Sicard d'expérimenter avec le bacille typhique, sur le cobaye et sur la souris, pour embrasser toute la question de l'immunité transmise et apporter des conclusions et des hypothèses qui sont confirmées par la majorité des travaux ultérieurs.

Ils ont vu, en effet, que :

a) Les agglutinines peuvent être transmises par le lait;

b) La transmission des agglutinines est fonction : de la teneur du lait en anticorps; de l'âge du sujet qui les reçoit; avant tout, de l'espèce de l'animal;

c) L'immunité de la mère conditionne celle du jeune. Le *degré* de cette immunisation importe seul. Le mode d'immunisation de la mère est sans importance. La transmission se produit aussi bien dans les cas où l'immunité est passive chez la mère (injection de sérum);

d) La transmission de l'immunité semble dépendre bien plus du récepteur (nourrisson) que du donneur (mère).

Widal et Sicard donnent de ce fait — les premiers à notre connaissance — une élégante démonstration. Un jeune cobaye qui n'absorbe pas les anticorps que lui apporte le lait maternel, n'absorbe pas davantage ceux d'une autre nourrice (chèvre);

e) L'immunité transmise est de nature passive;

f) Elle est peu durable (vingt-huit jours environ).

Landouzy et Griffon (1897) apportent la « sanction clinique » qui, seule, manquait à la preuve expérimentale fournie par Widal et Sicard.

Une femme de 19 ans qui présente, *trois mois après* son accouchement (1), une fièvre typhoïde de moyenne intensité, entre à l'hôpital avec son enfant qu'elle a allaité jusqu'à ce moment. « Cliniquement, la fièvre typhoïde (deuxième septenaire) est évidente. Le séro-diagnostic est positif. L'enfant allaité a l'air en parfaite santé. L'idée vient cependant de rechercher dans son sang la propriété agglutinante : *le résultat est nettement positif.* »

Castaigne (13 novembre 1897) apporte une nouvelle contribution. C'est l'observation d'une nourrice de vingt-cinq ans, atteinte de fièvre typhoïde, qui transmet, par son lait, un pouvoir agglutinant au sérum de son enfant.

Le vingtième jour de la maladie, le pouvoir agglutinant du sérum de la mère est de 1 p. 1.200; celui du lait est de 1 p. 600. Le pouvoir agglutinant du sérum de l'enfant est d'abord positif. Il est sevré. Trois jours après, ce pouvoir agglutinant est tombé

(1) Il ne saurait donc être question ici d'une transmission placentaire.

à zéro. L'enfant est remis au sein de sa mère. Le lendemain, le pouvoir agglutinant reparait.

Cet enfant, qui avait présenté des troubles digestifs pendant son séjour à l'hôpital, mourut chez ses parents le 3 septembre « après avoir présenté un syndrome de choléra infantile ».

En dépit des arguments avancés par l'auteur, Widal discute la valeur de cette observation. Il estime que cet enfant a été, lui aussi, infecté par le bacille d'Eberth et, à son avis, « le seul fait qui soit à l'abri de toute critique est celui de Landouzy et Griffon qui se sont assurés que le nourrisson était constamment resté en bonne santé ». (13 nov. 1897.)

Courmont et Cade (1899) rapportent l'observation d'une nourrice qui, au cours d'une dothiéntérie, aurait transmis, par son lait, un pouvoir agglutinant à son enfant. Mais le taux d'agglutination du sérum de l'enfant n'est que de 1 p. 10. Nous savons aujourd'hui qu'une agglutination aussi faible n'a aucune valeur.

Bertarelli (1905), avec des expériences réalisées chez le lapin et le chien, apporte de nouvelles preuves de la transmission digestive du pouvoir agglutinant vis-à-vis du bacille d'Eberth :

Chez le lapin, le pouvoir agglutinant des jeunes augmente à la suite de l'allaitement par leur mère immunisée.

	Sérum maternel	Lait maternel	Sérum du jeune
	—	—	—
	agglutine à :		
Au moment de l'accouchement.	1 p. 400	1 p. 30	1 p. 40
Après 8 jours d'allaitement...			1 p. 70
— 14 — — ...			1 p. 80
— 30 — — ...			1 p. 40

Chez le chien, les expériences sont plus précises et plus nettes encore.

EXPÉRIENCE I. — La mère reçoit, pendant la gestation, trois inoculations de bacille typhique. Une partie des jeunes, née de la mère immunisée, est nourrie par cette mère (série A); l'autre partie est nourrie par une chienne non immunisée (série B).

	TAUX D'AGGLUTINATION		
	Lait maternel	Série A	Série B
Au moment de l'accouchement....	1 p. 100	1 p. 20	1 p. 20
18 jours après —		1 p. 80	1
		1 p. 60	
15 jours après l'accouchement....			1 p. 20
			1 p. 15

EXPÉRIENCE II. — Une mère est immunisée plus solidement : elle reçoit pendant sa gestation quatre inoculations de bacille d'Eberth. Une partie des jeunes est nourrie par la mère (série A); l'autre est nourrie au biberon (série D).

	TAUX D'AGGLUTINATION			
	Sérum maternel	Lait maternel	Série A	Série D
A l'accouchement.....	1 p. 800	1 p. 90	1 p. 40	1 p. 40
10 jours après				1 p. 20
12 — —			1 p. 60	
30 — —			1 p. 50	1 p. 10

La comparaison des chiffres de la série A (obtenus chez les jeunes nourris par la mère immunisée) avec ceux de la série D (obtenus chez les jeunes nourris au biberon) est éloquent.

EXPÉRIENCE III. — Trois chiennes (A, B, C) sont fécondées à quelques heures d'intervalle; A et B sont immunisées contre le bacille typhique; C sert de témoin.

Les trois chiennes accouchent à quelques jours d'intervalle. Tous les jeunes, sauf un par portée, sont conservés.

Une partie des jeunes de A est mise à la mamelle de C (non immunisée).

Une partie des jeunes de B est mise à la mamelle de C (non immunisée).

Deux jeunes, nés de C, sont mis à la mamelle de A (immunisée).

Un jeune, né de C, est mis à la mamelle de B (immunisée).

(Cette expérience est superposable à celle d'Ehrlich.)

Résultats :

Chienne A, à l'accouchement,	P. A.	du sérum.....	1 p.	1.000
—	—	du lait.....	1 p.	80
—	—	du jeune.....	1 p.	40
Chienne B,	—	du sérum.....	1 p.	800
—	—	du lait.....	1 p.	60
—	—	du jeune.....	1 p.	10
Chienne C,	—	du lait.....	0	
—	—	du jeune.....	1 p.	1

Après 10 jours :

Chiot de A, nourri par C,	a un P. A. de.....	1 p.	20
— C,	— A,	—	1 p. 20
— B,	— B,	—	1 p. 20
— B,	— C,	—	1 p. 4
— C,	— B,	—	1 p. 10

Après 20 jours :

Chiot de A, nourri par A,	a un P. A. de.....	1 p.	80
— A,	— C,	—	1 p. 2
— C,	— A,	—	1 p. 40
— B,	— B,	—	1 p. 10
— B,	— C,	—	1 p. 4

Ainsi, après vingt jours d'allaitement, nous constatons que :

Un chiot, né d'une mère immunisée (A), mais nourri par une mère non immunisée (C), a presque complètement perdu son pouvoir agglutinant (1 p. 2).

Par contre, un chiot né d'une mère non immunisée (C) et qui, à sa naissance, n'avait pratiquement aucun pouvoir agglutinant (1 p. 1) a acquis, du seul fait de l'allaitement par une mère immunisée (A), un pouvoir agglutinant de 1 p. 40.

Le rôle de l'allaitement dans la transmission du pouvoir agglutinant est donc, une fois de plus, démontré.

**

A côté de toutes ces observations positives de transmission des agglutinines par le lait, nous devons mentionner les expériences entièrement négatives de Staübli, que nous avons déjà analysées.

Cet échec est assez surprenant à première vue, étant donné la haute teneur en anticorps du lait des animaux

d'expériences (agglutination à 1 p. 100.000 en certains cas). Il semble que l'on puisse l'expliquer par l'espèce de l'animal. Staübli opère sur des cobayes. Or, Widal et Sicard ont montré que la transmission par le lait, qui s'opère si facilement chez la souris, ne s'opère pas plus chez le cobaye que chez le lapin ou le chat.

Staübli donne de son échec une autre explication. Le cobaye absorbe, très vite après sa naissance, une nourriture végétale. Le lait ne constitue pour lui qu'un aliment complémentaire.

C'est le placenta qui, chez le cobaye, doit assurer à lui seul la transmission de l'immunité (Vaillard, 1896).

c) Transmission par le lait d'anticorps divers

Bullock (1902), Bertino (1905) trouvent dans le lait des *hémolysines* qui sont transmises au nourrisson.

Reymann (1920) étudie chez la chèvre la transmission par le lait de la *staphylo-antily sine*. Il constate que le taux des anticorps chez le nourrisson « s'élève assez rapidement immédiatement après la naissance... Dans plusieurs cas, ce taux présente, environ après un mois, une élévation secondaire, qui pourrait bien être en rapport avec la très forte augmentation de la teneur en antily sines du lait (atteignant plusieurs centaines d'unités par centimètre cube) qui la précède souvent ».

2. Transmission par le lait de l'état réfractaire

a) Antitoxines

ANTITOXINES VÉGÉTALES. — Dès 1892, Ehrlich écrit, à propos de l'immunité constatée chez le nouveau-né (1) :

« La concordance de ces immunités avec l'allaitement prouve qu'il y a là une relation de cause à effet. Je ne pense pas seulement à une transmission d'anticorps spécifiques;

(1) ...nouveau-né immunisé vis-à-vis des oreillons, des infections typhoïdes, de la scarlatine, de la rougeole.

mais j'imagine qu'il s'agit plutôt de *fonctions encore inconnues du lait maternel* qui immunise... »

A cette époque, Ehrlich, le premier, établit le rôle du lait dans l'immunité transmise. Il s'agit d'une immunité vis-à-vis des toxines végétales (abrine, robine, ricine).

Il n'y a pas concordance entre la durée de l'immunité du jeune et celle de l'immunité maternelle après la naissance. L'immunité du jeune persiste plus longtemps que celle de la mère.

Pour expliquer ce dernier phénomène, deux hypothèses sont émises par Ehrlich. Il peut y avoir, chez le jeune :

- a) Soit une meilleure conservation des anticorps;
- b) Soit une acquisition de nouveaux anticorps (1).

Cette seconde hypothèse est entièrement vérifiée par une expérience capitale qui établit le rôle de l'allaitement dans la transmission de l'état réfractaire.

Deux souris sont fécondées en même temps. L'une sert de témoin; l'autre est immunisée contre l'abrine et la ricine.

Dès la mise bas, leurs petits sont échangés. Et l'on constate que l'immunité est vingt fois plus grande chez les petits nés de mère non immunisées, mais nourris par la souris immunisée, que chez ceux qui, nés de mère immunisée, sont nourris par la souris non immunisée.

Marche de l'expérience. — a) *Chez les jeunes nés de mère immunisée* et allaités par une souris non immunisée :

- 13 doses mortelles déterminent la mort en un jour;
- 10 doses mortelles déterminent la mort en cinq jours;
- 5 doses mortelles déterminent une forte induration au point d'inoculation avec mort au bout d'un mois.

b) *Chez les jeunes nés de mère non immunisée*, mais allaités par une souris immunisée :

- 2 doses mortelles ne déterminent aucune réaction;
- 10 doses mortelles ne déterminent aucune réaction;
- 20 doses mortelles déterminent une induration locale avec mort intercurrente;

(1) Une troisième hypothèse pourrait être émise : Le jeune possède une *immunité acquise*, qui lui est propre, et qui est indépendante de celle de la mère. Mais Ehrlich n'admet pas l'origine acquise de l'immunité chez le jeune, puisque ses expériences établissent solidement la nature passive de cette immunité.

13,5 doses mortelles déterminent une induration notable disparaissant en dix-sept jours;

40 doses mortelles déterminent une grosse nécrose, accidents locaux guéris en dix-neuf jours.

ANTITOXINES TÉTANIQUES. — Le rôle du lait dans la transmission de l'état réfractaire vis-à-vis du tétanos est encore démontré par Ehrlich (1892) chez la souris.

Dans les dix jours qui suivent l'accouchement, une souris reçoit du sérum antitétanique de lapin. A partir du dixième jour, ses nourrissons reçoivent des cultures virulentes de tétanos. Ils résistent à 40 doses mortelles. Ces mêmes animaux, éprouvés avec des écharde tétanigènes, résistent parfaitement, alors que les témoins meurent en vingt-quatre heures.

Ehrlich démontre le passage des anticorps du lait dans le sang du jeune. Il détermine même la rapidité de ce passage. L'expérience est ainsi ordonnée :

Matériel. — *a*) Toxine tétanique; *b*) Sérum antitétanique de cheval hautement immunisant (3 millimètres cubes protègent la souris contre des écharde tétanigènes; le tétanos qui se déclare après injection de 1 millimètre cube de ce sérum à un animal éprouvé n'est pas mortel).

Marche de l'expérience. — Une souris en état de lactation reçoit, le dix-septième et le dix-huitième jour de l'allaitement, une injection de 2 centimètres cubes de sérum; le jour même, une écharde tétanigène est insérée sous la peau du dos de l'un des nourrissons. L'animal ne contracte pas la maladie, tandis que les témoins, d'un poids dix fois plus considérable, succombent tous.

Un allaitement de vingt-quatre heures avait donc suffi à conférer l'état réfractaire.

Les expériences faites après quarante-huit heures et soixante-douze heures donnent des résultats semblables.

Le degré de l'état réfractaire transmis est éprouvé dans les mêmes conditions expérimentales :

Un nourrisson est contaminé au moyen d'une écharde tétanigène. Aussitôt après, il est mis à la mamelle d'une souris hautement immunisée. Le lendemain, apparaissent des signes très nets de tétanos, qui augmentent d'intensité pendant vingt-quatre heures. A ce moment, le membre postérieur gauche est en extension forcée. Le droit présente une légère contracture. Cependant, la

maladie, loin de progresser, s'atténue. Le huitième jour, seule une légère contracture persiste. L'animal guérit.

Un allaitement de vingt-quatre heures avait suffi à arrêter l'évolution du tétanos.

Les conclusions pratiques qu'Ehrlich tire de ses travaux, dès 1892, nous paraissent particulièrement intéressantes. « Nous ne pouvons, en aucune manière, approuver la tendance qui se fait jour et qui consiste à substituer l'allaitement artificiel à l'allaitement maternel. Ces deux systèmes ont beau sembler peu différents, il est évident que certains artifices et certaines finesses (« Kunstgriffe und Finessen »), dont nous ne soupçonnons pas encore la portée, sont annihilés par la préparation de ces nourritures artificielles (stérilisation, etc.) » (1).

Brieger et Ehrlich (1893) démontrent également la valeur antitoxique du lait dans le tétanos, qu'ils étudient chez la chèvre immunisée activement. Cette valeur peut être évaluée avec précision chez la souris.

On pratique successivement une injection de lait, puis une injection de toxine. On constate qu'en quatre à vingt-quatre heures, 2 centimètres cubes de lait protègent une souris de 10 grammes contre deux cents doses mortelles de toxine.

Cette valeur immunisante est fonction de l'immunité maternelle. Et l'on peut ainsi, d'après la valeur immunisante du lait, suivre la marche de l'immunisation de la mère.

« On constate que dans les vingt-quatre heures qui suivent immédiatement l'injection immunisante chez la mère, le pouvoir antitoxique du lait tombe de 4.000 à 1.000, puis se met à remonter pendant les deux jours suivants, pour atteindre en dix-sept jours un maximum de 9.000. Après quoi, durant les treize jours qui suivent, ce pouvoir baisse jusqu'à 4.000, point auquel il reste assez longtemps stationnaire, s'y maintenant jusqu'au relèvement produit par une nouvelle injection. »

Ehrlich et Brieger désignent ce phénomène sous le nom de « marche ondulatoire de l'immunité. »

La valeur immunisante du lait est susceptible d'être augmentée,

(1) N'est-ce point là une remarquable prévision, non seulement du rôle des substances immunisantes du lait, mais encore de celui des vitamines ?

si l'on concentre les antitoxines, en séparant la caséine du petit lait et en desséchant celui-ci. On obtient ainsi une poudre dont la valeur immunisante est considérable. Une quantité de lait qui à l'état naturel possède un pouvoir antitoxique de 2.000 à 2.500 acquiert un pouvoir de 900.000 à 4 millions (400 à 600 fois plus élevé) lorsque les antitoxines sont ainsi concentrées.

Brieger et Cohn (1893) confirment chez la souris les résultats d'Ehrlich. Le lait est doué d'une action *curative* vis-à-vis du tétanos. Cette action est d'autant plus certaine qu'il est absorbé plus tôt avant l'apparition des symptômes.

Vaillard (1896) confirme, à son tour, le rôle du lait dans la transmission de l'immunité chez la souris. Et il apporte une notion nouvelle et fondamentale :

« Ce qui est vrai chez la souris, écrit-il, cesse de l'être chez d'autres espèces. » L'allaitement par une mère immunisée ne confère au jeune cobaye aucune immunité vis-à-vis du tétanos, alors que les sujets nés de cette même mère et nourris par une mère non immunisée présentent une immunité solide (résistance à 1/15^e de centimètre cube d'une toxine qui, à la dose de 1/1.000^e de centimètre cube, tue le témoin en trois jours). Des résultats tout aussi négatifs sont obtenus chez le lapin.

ROUGEOLE. — Debré et Joannon (1925) rapportent que la transmission de l'état réfractaire par le lait a été envisagée par plusieurs auteurs.

« Sydenham s'est demandé si l'allaitement naturel ne favorisait pas l'immunité du tout petit enfant vis-à-vis de la rougeole. Rilliet et Barthéz, Guinon (1899), Hutinel (1923), Marfan (1926) ont fait la même remarque; récemment (1924), M. Galli a publié une observation, discutable d'ailleurs. Schultze a vu, dans une crèche, la rougeole frapper des enfants nourris au biberon et respecter les enfants allaités par leur mère. *Il semble donc indéniable que l'allaitement naturel favorise l'immunité des tout petits enfants.* »

BACILLE DU ROUGET. — C'est encore Ehrlich qui, en 1892, met en valeur le rôle du lait dans la transmission de l'état réfractaire vis-à-vis du rouget chez la souris.

Le troisième jour après l'accouchement, une souris est immunisée avec une culture atténuée de rouget. Vingt et un jours après, mère et nourrisson sont éprouvés avec deux gouttes de culture virulente. Aucun d'eux ne présente de symptôme d'infection, alors que les témoins meurent en trois jours de rouget typique.

B. ABORTUS. — Williams (1916) note la fréquence des salpingites dans l'avortement épizootique chez les génisses nourries avec du lait pasteurisé.

On peut, semble-t-il, attribuer cette morbidité particulière à la destruction par le chauffage de substances immunisantes contenues dans le lait ingéré par ces génisses.

BACILLE DE KOCH. — Behring (1903) rapporte l'observation d'un veau né d'une vache hautement immunisée, qui possédait lui-même une résistance considérable. Il estime que cette transmission s'est opérée bien plus par le lait que par le placenta. Et il suggère que le lait de vaches hautement immunisées pourrait constituer un moyen thérapeutique de la tuberculose humaine, en même temps qu'un moyen prophylactique (?).



CONCLUSION

La présence d'anticorps dans le lait, ainsi que la possibilité de leur transmission au jeune par « l'allaitement » est solidement établie.

Nous devons toutefois remarquer que ces transmissions s'opèrent surtout dans les premiers jours qui suivent la naissance. Nous verrons que la réceptivité du jeune est fonction de la perméabilité intestinale et qu'elle n'excède pas un à sept jours. Aussi est-il permis de se demander si c'est bien le lait qui joue le rôle principal. Il semble qu'en réalité ce rôle revienne *au colostrum*. Nous allons le démontrer.

B) RÔLE DU COLOSTRUM DANS L'IMMUNITÉ TRANSMISE.

Nous avons montré la possibilité d'une transmission de l'immunité par « l'allaitement ». Or, cette fonction ne comporte pas seulement l'ingestion du lait par le nourrisson, mais aussi celle du colostrum dont la sécrétion se poursuit jusqu'au huitième ou dixième jour après l'accouchement.

De nombreux auteurs ont démontré que le rôle du colostrum est capital.

Nous aurons donc à étudier successivement :

- a) La présence des anticorps dans le colostrum;
- b) La transmission au jeune de ces anticorps (qu'elle entraîne ou non l'état réfractaire).

I. Présence des anticorps dans le colostrum

Nous étudierons dans ce chapitre tous les cas dans lesquels la seule présence des anticorps a été constatée, soit que la transmission n'ait pas été recherchée, soit qu'elle n'ait pas été constatée.

1. *Présence d'agglutinines dans le colostrum*

a) AGGLUTININES TYPHIQUES. — Dieulafoy, Widal et Sicard (1896) constatent la présence de ces anticorps dans le colostrum de lapines immunisées.

Mossé (1896), chez une femme de vingt ans, enceinte de six mois, constate qu'entre le douzième et le quarante-deuxième jour d'une fièvre typhoïde le colostrum agglutine nettement le bacille d'Eberth.

Cette réaction se produit à 1 p. 10 et à 1 p. 15 le quarante-deuxième jour. Elle est toutefois moins intense qu'avec le sérum sanguin. La transmission au fœtus n'est pas recherchée.

La présence d'agglutinines typhiques dans le colostrum est reconnue chez le cobaye par Staübli (1903).

La teneur du colostrum est considérable. Le lendemain de l'accouchement, le colostrum agglutine à 1 p. 200 (le sang maternel agglutine à 1 p. 6.400).

Cinq jours après l'accouchement, le colostrum agglutine à 1 p. 400 (le sang maternel agglutine au même taux).

Reymann (1920), chez la chèvre, constate la présence d'agglutinines typhiques dans le colostrum. « Leur concentration était presque toujours plus forte que dans le sang de la mère. »

b) AGGLUTININES DU B. ABORTUS. — Little et Orcutt (1922) établissent la présence de ces anticorps dans le colostrum de vaches atteintes d'infections accidentelles (avortement épi-zootique). Leurs constatations n'en ont que plus d'intérêt.

Lorsque le sérum de la mère infectée possède un haut pouvoir agglutinant, celui du sérum du fœtus est faible, celui du colostrum considérable.

Les chiffres suivants sont relevés dans deux cas :

Premier cas

Le sang maternel agglutine à.....	1 p.	320
Celui du fœtus agglutine à.....	1 p.	20
Le colostrum agglutine à.....	1 p.	2.560

Deuxième cas

Le sang maternel agglutine à.....	1 p.	1.280
Le sang du fœtus agglutine à.....	1 p.	20
Le colostrum agglutine à.....	1 p.	2.560

Little et Orcutt observent encore quatre mères et quatre jeunes. Dans trois cas, le taux d'agglutination du colostrum est plus élevé que celui du sérum maternel; mais dans deux cas, c'est le sérum du veau qui agglutine plus fortement que celui de la mère.

c) AGGLUTININES DIVERSES. — Reymann (1920), en même temps que la présence d'agglutinines typhiques, signale celle des agglutinines de *Bacillus coli* dans le colostrum de chèvres immunisées. Il trouve aussi des agglutinines de globules rouges du lapin et du cheval. Dans ce cas encore, la concentration de ces anticorps « était presque toujours plus forte que dans le sang de la mère ».

C'est là un fait très remarquable, qui a été aussi enregistré par Staübli (1903), et qui vient confirmer l'hypothèse de l'accumulation des anticorps dans la mamelle.

2. Présence d'anticorps divers dans le colostrum

HÉMOLYSINES. — La présence des hémolysines dans le colostrum a été mise en évidence par Famulener (1912). Pour cet auteur, le colostrum constitue l'agent principal de la transmission de l'immunité. La teneur en anticorps de ce produit est, chez un même animal, deux à trois fois plus grande que celle du sérum, surtout si l'immunisation de la mère a été pratiquée peu de temps avant la naissance. Les mêmes constatations ont d'ailleurs été faites par Staübli (1903) et par Wegelius (1911).

Famulener recherche l'origine des anticorps du colostrum. Trois hypothèses sont à envisager :

a) Les anticorps accumulés sont *primitivement formés* dans la glande mammaire;

b) Les anticorps proviennent du sang et ils sont *retenus* dans la glande;

c) Ces anticorps résultent de la *concentration* des anticorps provenant de tous les autres liquides organiques.

La première de ces hypothèses est rejetée par l'auteur, parce que : d'une part, « il n'a pas été démontré que les glandes puissent produire des anticorps; d'autre part, Hektoen (1911) a montré que la production des anticorps revient aux organes hématopoïétiques, au sang, et probablement aux tissus sous-cutanés. Ceux-ci, remarque Hektoen, lorsqu'ils reçoivent des hématies étrangères, ne fixent pas ces antigènes et produisent des hémolysines en quantités appréciables » (1).

Famulener retient l'hypothèse de l'accumulation des anti-

(1) Ces constatations sont à rapprocher de celles que Besredka devait faire plus tard (1921) et qui servirent à édifier sa théorie de l'immunité locale.

corps dans la glande mammaire comme seule vraisemblable; il ne discute pas sa troisième hypothèse.

II. Transmission par le colostrum des anticorps et de l'état réfractaire.

Les exemples de ces transmissions sont nombreux; et la démonstration du rôle du colostrum est fournie par plusieurs auteurs.

1. *Transmission par le colostrum des anticorps*

a) **Antitoxines**

ANTITOXINES DIPHTÉRIQUES. — Römer (1901) constate chez le cheval la transmission par le colostrum de l'antitoxine diphtérique.

Une jument est immunisée pendant la gestation.

Au moment de l'accouchement, 27 mai 1901 :

1 c. c. de son sérum contient 58 unités immunisantes;

1 c. c. de son colostrum contient 5 unités immunisantes;

1 c. c. du sérum du poulain contient 0 unité.

Après quatre jours d'allaitement par la mère immunisée :

1 c. c. du sérum du poulain contient 1/10^e d'unité immunisante.

Après douze jours d'allaitement :

1 c. c. du sérum du poulain contient 5 unités immunisantes.

b) **Agglutinines**

AGGLUTININES TYPHIQUES. — Nous rappellerons tout d'abord l'observation de Mossé et Daunic (1897), dans laquelle le sang de la mère et de l'enfant ne sont pas seuls agglutinants. Le colostrum, lui aussi, est doué de ce pouvoir. Et il est permis de se demander s'il n'a pas joué un rôle dans la transmission des agglutinines trouvées chez le nourrisson.

Nous avons déjà montré comment Staübli (1903) a mis en lumière le rôle du lait dans la transmission des agglutinines typhiques chez le cobaye. Il attribue la haute teneur du lait en agglutinines à la proportion de « globulines frac-

tionnées » auxquelles ces anticorps sont adsorbés. Or, « le colostrum a une teneur en albumine plus élevée encore que celle du lait ». D'autre part, les taux d'agglutination les plus élevés qu'il ait obtenu avec le lait (1 p. 100.000) l'ont été le jour même de la naissance, c'est-à-dire avec du colostrum.

Ces résultats ne peuvent-ils être interprétés comme une démonstration de la valeur du colostrum ?

AGGLUTININES DU B. PROTEUS. — Le rôle du colostrum dans la transmission de ces agglutinines est mis en évidence par Orcutt et Howe (1922). Le moment d'apparition du pouvoir agglutinant dans le sérum des veaux nourris par des vaches immunisées vis-à-vis du *Bacillus proteus* est établi comme suit :

EXPÉRIENCE I. — Vingt minutes après la naissance, le sérum d'un veau qui n'a pas absorbé de colostrum ne présente pas trace de pouvoir agglutinant.

Chez un autre veau, au contraire, trois heures après l'ingestion du colostrum, le sérum agglutine à 1 p. 80; six heures après, à 1 p. 160; quatorze heures et demie après, à 1 p. 360.

Chez un troisième animal, les chiffres sont les suivants :

Une heure cinquante après l'ingestion du colostrum, le sérum agglutine à 1 p. 40; trois heures cinquante après, à 1 p. 640; dix-huit heures après, à 1 p. 2.560.

A titre de contre-épreuve : Du lait de mère immunisée est substitué au colostrum. Les agglutinines et les globulines sont bien transmises, mais elles ne commencent à être décelables qu'au bout de vingt et une heures. Or, les données précédentes montrent que, dans ce délai, le jeune a déjà acquis, par l'ingestion de colostrum, une immunité considérable.

Conclusion. — a) Le colostrum est bien l'agent de transmission des agglutinines; b) la valeur du colostrum est très supérieure à celle du lait.

EXPÉRIENCE II. — Un veau dont le sérum donne, au moment de la naissance, une agglutination négative, reçoit d'abord du lait privé d'agglutinines, puis, à la vingt et unième heure de sa vie, il est mis au pis d'une vache dont le colostrum agglutine à 1 p. 2.560. On voit alors le taux d'agglutination de son sérum passer de 0 à la vingt et unième heure à : 1 p. 640 à la trente-deuxième heure; 1 p. 640 à la quarante-sixième heure cinquante;

1 p. 640 à la soixante-onzième heure vingt; 1 p. 1.280 à la soixante-dix-neuvième heure cinquante.

Conclusion. — Il existe un rapport constant entre la quantité de colostrum absorbé et l'augmentation du pouvoir agglutinant du sérum.

EXPÉRIENCE III. — Une vache dont le sérum est fortement agglutinant donne un veau dont le sérum se montre, à trois examens successifs, absolument privé d'agglutinines. Ce veau reçoit d'abord un lait non agglutinant, puis le colostrum maternel, réfrigéré et chauffé, dont le taux d'agglutination était, avant réfrigération et chauffage, de 1 p. 640.

Six examens sont pratiqués de la vingt et unième heure au septième jour. Aucun pouvoir agglutinant n'apparaît dans le sérum du veau.

Conclusion. — La transmission est bien due au colostrum. Elle ne s'opère pas lorsque les anticorps du colostrum sont détruits.

AGGLUTININES DU B. ABORTUS. — Le rôle du colostrum dans la transmission de ces anticorps est mis en évidence, dans l'avortement épizootique, par Little et Orcutt (1922); les expériences portent sur sept vaches infectées de B. abortus, ainsi que sur leurs veaux.

Dans deux cas (n° 1 et 2), les vaches accouchent avant terme. Le sérum de l'un des fœtus est agglutinant; celui de l'autre ne l'est pas.

Cas n° 3 : Le veau naît à terme. Il n'est pas nourri par sa mère. Il est mis au pis d'une autre vache dont le colostrum possède un pouvoir agglutinant élevé. Son sérum devient agglutinant.

Cas n° 4 : Le veau reçoit *au biberon* le colostrum maternel agglutinant. Son sérum agglutine, mais à un taux moindre que le colostrum maternel.

Cas n° 5 : Le veau reçoit le colostrum maternel par la tétée. Il n'acquiert cependant aucun pouvoir agglutinant.

Cas n° 6 : Le colostrum est recueilli. Il n'est donné au veau *que le sixième jour*. Pendant ces six jours, le sérum du veau ne présente aucun pouvoir agglutinant.

Cas n° 7 : Le sérum du veau qui tète sa mère est titré d'heure en heure. Le taux de l'agglutination s'élève rapidement entre la onzième et la vingt-troisième heure qui suivent l'ingestion du colostrum.

En résumé, la transmission du pouvoir agglutinant par le colostrum est avérée dans cinq cas sur sept (cas 1, 3, 4, 6, 7).

L'immunité n'est pas seulement transmise par le colostrum absorbé au pis. Elle peut l'être aussi lorsqu'il est ingéré artificiellement (cas 4 et 6) ou tardivement (sixième jour dans le cas n° 6).

Sur huit autres animaux (quatre vaches et quatre veaux), Little et Orcutt font encore des observations intéressantes :

a) Dans trois cas sur quatre, le pouvoir agglutinant du sérum maternel et celui du colostrum sont très élevés : le sérum du veau agglutine dès le *premier* repas;

b) Dans le quatrième cas, le taux d'agglutination du sérum maternel est moins élevé : le pouvoir agglutinant n'en est pas moins transmis;

c) L'apparition dans le sang du jeune des anticorps transmis par le colostrum est très rapide. *Une heure* après l'ingestion, elle est déjà décelable. Le maximum de concentration est observé au bout de cinq heures.

Toujours dans l'avortement épizootique, Retger et Wite (cités par Little et Orcutt) constatent que, *sans exception*, les sérums de veaux nés de mères infectées par le *Bacillus abortus* et qui agglutinent fortement ce germe n'ont aucun pouvoir agglutinant au moment de la naissance. Mais, après l'absorption du colostrum, ces sérums présentent le même pouvoir que les sérums maternels.

Th. Smith (1925) fait des constatations analogues. Il trouve, en outre, que le pouvoir agglutinant vis-à-vis du *Bacillus abortus*, transmis au nouveau-né par le colostrum, est au moins égal, sinon supérieur, à celui du sérum maternel. Ce pouvoir apparaît une ou deux heures après l'ingestion. Il atteint son maximum au bout de six heures (1).

AGGLUTININES DIVERSES. — Reymann (1920) apporte la démonstration de la transmission par le colostrum d'une série d'anticorps : agglutinines du bacille d'Eberth, du *Bacillus coli*, des hématies de lapin et de cheval.

Le rôle du placenta ne saurait être invoqué ici. Le colos-

(1) Ces chiffres sont tout à fait comparables à ceux que donnent Little et Orcutt (1922).

trum constitue le seul mode de transmission. En effet, « ce n'est que dans des cas tout à fait exceptionnels que les chevreaux présentent en naissant des agglutinines... Même si la mère en contient des quantités considérables, leur apparition chez le chevreau est exceptionnelle à la naissance ».

c) Hémolysines

Famulener (1912) montre que, chez la chèvre, le colostrum constitue le principal agent de transmission du pouvoir hémolytique du sang vis-à-vis du sang de mouton.

Lorsque de jeunes chevreaux, nés d'une mère immunisée, reçoivent le colostrum et le premier lait de leur mère leur sérum acquiert rapidement une haute teneur en anticorps. Par contre, les chevreaux de la même portée qui sont nourris par une mère non immunisée ne présentent aucune trace d'anticorps. Ce n'est donc pas par voie placentaire que les hémolysines ont été transmises, mais par le colostrum et par le lait.

Ces faits sont établis par une série de recherches d'une importance capitale.

Dans un premier groupe d'expériences, les mères sont immunisées activement, avant et pendant la gestation. Dans un deuxième groupe, elles sont immunisées après l'accouchement.

A) PREMIER GROUPE

Mères immunisées avant et pendant la gestation

1^{re} EXPÉRIENCE. — L'immunité des mères est complétée pendant la gestation par six injections, à sept jours d'intervalle, de globules rouges de mouton (l'animal reçoit au total 450 c. c. de sang de mouton).

Trente-quatre jours après la dernière injection, cette chèvre accouche de deux chevreaux.

Pour s'assurer que les jeunes n'absorberont pas de colostrum avant que leur sang ne soit prélevé, les trayons sont scellés au collodion.

Du sang de la mère, du sang du chevreau et du colostrum sont prélevés. Le pouvoir hémolytique de tous ces prélèvements est soigneusement dosé.

	TAUX D'HÉMOLYSE			
	Sérum maternel	Colos- trum	Sérum des chevreaux nourris par la mère	Sérum des chevreaux nourris au lait de vache
Avant la première injection immunisante	1 p. 10			
Après la dernière injection.....	1 p. 800			
Au moment de l'accouchement (34 j. après dernière injection)...	1 p. 600	1 p. 18	zéro	
Après l'accouchement :				
2 ^e jour	1 p. 700	1 p. 800	1 p. 480	0
3 ^e —			1 p. 450	0
4 ^e —			1 p. 500	0
7 ^e —			1 p. 580	0
10 ^e —	1 p. 10		1 p. 600	0
13 ^e —			1 p. 600	0
17 ^e —			1 p. 750	0

En résumé, l'étude des variations du pouvoir hémolytique des différents produits montre que :

a) Le sérum maternel, pendant les quarante-deux jours que dure l'immunisation, présente un taux d'hémolyse qui passe de 1 p. 10 à 1 p. 8.000.

Trente-quatre jours plus tard, au moment de l'accouchement, il est déjà tombé à 1 p. 600. Le dixième jour, il est revenu à la normale (1 p. 10);

b) Le colostrum, dont le le taux d'hémolyse est seulement de 1 p. 18 au moment de l'accouchement augmente considérablement de valeur dans les vingt-quatre heures qui suivent (1 p. 800 le deuxième jour);

c) Les sérums des chevreaux n'ont aucun pouvoir hémolytique. La comparaison du pouvoir hémolytique du sérum du chevreau laissé au lait maternel avec celui du chevreau mis au lait de vache est éloquente.

Chez le premier, le taux d'hémolyse passe, dès le deuxième jour, de 0 à 1 p. 480; il diminue ensuite progressivement; mais, le dix-septième jour, il est encore de 1 p. 750. Chez le second, au contraire, l'hémolyse reste toujours nulle.

Conclusion de la première expérience : Dans la transmission du pouvoir hémolytique, le colostrum joue un rôle bien plus con-

sidérable que le placenta. Le rôle de ce dernier est faible et « impondérable ».

2° EXPÉRIENCE. — Une chèvre pleine est immunisée avec 390 centimètres cubes de sang de mouton (six injections à trois jours d'intervalle). Six jours après la dernière injection, elle accouche de deux chevreaux. Des prélèvements de sang sont immédiatement effectués, puis l'un des chevreaux est rendu à sa mère, l'autre mis au lait de vache.

	TAUX D'HÉMOLYSE			
	Sérum maternel	Colostrum	Sérum de chevreau au lait maternel	Sérum de chevreau au lait de vache
Jour de la naissance.	1 p. 7.500	1 p. 150-200	0	0
Premier jour après.		1 p. 350-400		
Deuxième — —	1 p. 9.700	trace.	1 p. 500	0

Conclusion : Cette expérience montre que :

a) Les jeunes n'ont aucune hémolysine dans leur sérum au moment de leur naissance, bien que le sang de la mère et le colostrum renferme en abondance ces anticorps;

b) Le pouvoir hémolytique du colostrum est très fugace. Il a disparu le troisième jour;

c) Le colostrum n'est pas moins capable de conférer au jeune, en vingt-quatre heures, un pouvoir hémolytique très net : à la suite de son ingestion, le pouvoir hémolytique passe de 0 à 1 p. 500;

d) La transmission est bien due au colostrum. Le chevreau qui n'en absorbe pas ne présente aucun pouvoir hémolytique.

3° EXPÉRIENCE. — Une chèvre pleine est immunisée suivant la technique habituelle.

Au moment du début du travail, on effectue des prélèvements de sang et de colostrum. On obtient les taux d'hémolyse suivants :

Avec le sérum maternel..... 1 p. 250

Avec le colostrum..... 1 p. 150-200

Le lendemain de la naissance de deux chevreaux mort-nés, les liquides d'épanchement thoracique et les sérums du sang du cœur donnent une hémolyse à 1 p. 20 seulement.

Conclusion : Cette expérience montre, non pas, comme le pré-

tend l'auteur, le rôle négatif de la transmission placentaire, mais, tout au moins, son importance minime (dans les conditions expérimentales réalisées).

B) DEUXIÈME GROUPE

Mères immunisées après l'accouchement

1^{re} EXPÉRIENCE. — Une chèvre en état de lactation, et qui nourrit son chevreau, est immunisée suivant la technique habituelle. On lui confère une immunité assez considérable : son pouvoir hémolytique maximum, le onzième jour après la dernière injection, est de 1 p. 3.500; ce pouvoir hémolytique diminue progressivement ; le quarante-sixième jour, il n'est plus que de 1 p. 370.

Les analyses du sérum du nourrisson n'ont jamais révélé un pouvoir hémolytique supérieur à 1 p. 5.

Conclusion : Il semble donc douteux qu'une immunité acquise par la mère au cours de la lactation soit transmissible au jeune (1).

2^e EXPÉRIENCE. — Au cours de cette expérience, une immunité déjà partiellement acquise par la mère avant le part est renforcée après l'accouchement.

Une chèvre déjà immunisée met bas deux jumeaux. Aussitôt après, elle reçoit une injection d'hématies de mouton. De nouvelles injections sont pratiquées tous les deux jours, jusqu'à concurrence de 425 centimètres cubes.

Le premier jour après le part, les deux chevreaux têtent leur mère, dont le lait possède un haut pouvoir hémolytique.

Le deuxième jour, l'un des chevreaux est retiré à la mère et mis au lait de vache; l'autre est laissé à sa mère.

Les jours suivants, on constate que le chevreau enlevé à sa mère le deuxième jour après sa naissance, a, dans son sérum, la même quantité d'hémolysines que celui qui a été laissé au lait maternel.

Conclusion : A partir du deuxième jour, les chevreaux ne reçoivent plus d'hémolysines. Les expériences antérieures établissent qu'ils n'en reçoivent pas avant la naissance. C'est donc le premier jour, et par le colostrum, que s'opère la transmission.

3^e EXPÉRIENCE. — Cette expérience est effectuée en deux temps.
Premier temps : On dose le pouvoir hémolytique du sérum

(1) L'échec de cette transmission peut tenir à ce que :

a) La teneur du lait en anticorps n'était pas suffisante. Il faut, en effet, « qu'une haute immunité soit conférée à la mère pour qu'il ait passage d'anticorps dans le lait » ;

b) Le nourrisson, déjà trop âgé, n'était plus en état d'absorber des anticorps, lorsqu'ils apparurent dans le lait (v. p. 100).

d'un chevreau né d'une chèvre immunisée, avant et après l'absorption du colostrum.

Avant l'absorption, l'hémolyse est nulle; elle apparaît immédiatement après.

Ce chevreau reçoit, le jour de sa naissance et le lendemain, une injection de 12 c. c. 5 d'hématies de mouton. Huit prélèvements sont effectués pendant les quinze jours qui suivent cette injection. Le pouvoir hémolytique constaté dans le sérum, le deuxième et le troisième jour — pouvoir que l'on doit de toute évidence attribuer à l'absorption du colostrum — non seulement n'est pas augmenté, mais disparaît dès le troisième jour (Rappelons que, chez l'adulte, des injections semblables déterminent, dès la première semaine, l'apparition d'un pouvoir hémolytique qui atteint son maximum du neuvième au dixième jour).

Deuxième temps : A la suite de multiples injections d'hématies de mouton, on provoque, dans le sang d'un chevreau né d'une mère immunisée, l'apparition des hémolysines. Mais l'hémolyse, à peine perceptible le neuvième jour, est très légère le treizième.

CONCLUSION. — Dans ces conditions expérimentales tout au moins, la seule transmission évidente de l'immunité que l'on puisse constater est celle d'une *immunité passive*. Cette transmission est liée à l'ingestion du colostrum. L'*immunité active* est douteuse et insignifiante chez le jeune.

Ainsi les expériences de Famulener établissent que le jeune acquiert son immunité par l'ingestion du colostrum, bien plus que par celle du lait.

2. Transmission par le colostrum de l'état réfractaire

Pour si persuasives que soient les nombreuses expériences que nous venons de rapporter, elles n'établissent que la transmission des anticorps. La transmission d'une véritable résistance — état réfractaire — est établie par des travaux moins nombreux, mais tout aussi démonstratifs.

Il est de notion classique en pathologie vétérinaire que les veaux nouveau-nés privés de lait maternel succombent fréquemment à une septicémie à coli-bacilles, connue sous le nom de « diarrhée des veaux ».

Nous ne ferons que rappeler ici les travaux de Smith et Orcutt (1925), que nous avons déjà mentionnés et qui éta-

blissent le rôle du colostrum dans la transmission de l'état réfractaire.

Nous rappellerons également ceux de Smith (1925), montrant que la suppression du colostrum peut déterminer, chez les jeunes veaux, l'apparition d'une complication de la septicémie à *Bacillus coli* : la néphrite en foyers ou « rein blanc tacheté ».

« Cette néphrite, écrit Smith, peut être réalisée expérimentalement en retardant l'ingestion du colostrum de vingt-quatre à trente-six heures ou en la supprimant tout à fait. Rares sont les veaux privés complètement de colostrum qui survivent au delà de la première semaine. Encore, chez les survivants, rencontre-t-on fréquemment ce rein tacheté, séquelle de la septicémie à coli-bacilles. Les veaux nourris normalement n'ont pas présenté cette affection, et tous ceux qui ont été sacrifiés avaient des reins sains. »

3. *Caractères particuliers de la transmission de l'immunité par le colostrum.*

a) RICHESSE DU COLOSTRUM EN ANTICORPS. — La richesse du colostrum en anticorps est un fait tout à fait remarquable. Dans les expériences que nous venons de rapporter, sa teneur en anticorps est souvent égale et parfois supérieure à celle du sérum maternel; dans quelques cas même la différence est considérable (Little et Orcutt).

Cette richesse du colostrum ne peut s'expliquer que par une « décharge » des anticorps accumulés dans la mamelle au cours de la gestation. Cette décharge se produit immédiatement après l'accouchement.

L'accumulation des anticorps dans la mamelle est établie par de nombreux auteurs (1).

(1) Par Ehlirch (1892) pour les antitoxines tétaniques; par Römer (1901) et par Ikeda (1904) pour les antitoxines diphtériques; par Widal et Sicard (1897), Staübli (1903), Reymann (1920) pour les agglutinines typhiques; par Little et Orcutt (1922) pour les agglutinines du *B. abortus*; par Orcutt et Howe (1922) pour les agglutinines du *B. proteus*.

La réalité de la décharge des anticorps dans le colostrum après l'accouchement, n'est pas moins certaine. Famulener (1912) montre que le taux de l'hémolyse peut passer de 1 p. 18 (moment de l'accouchement) à 1 p. 800 (deuxième jour après).

b) RAPIDITÉ DE LA TRANSMISSION. — La rapidité du passage des anticorps du colostrum dans le sérum des jeunes est assez surprenante. Le tableau que nous publions ci-après montre que :

1° Dans les cas les plus favorables, c'est une heure après l'ingestion que l'on retrouve les anticorps dans le sérum du jeune;

2° Dans les cas les moins favorables, c'est après onze heures que le passage est reconnu;

3° Dans un cas, enfin, c'est après dix-huit heures que nous voyons un pouvoir agglutinant passer de 0 à 1 p. 2.560.

*Temps de passage au jeune des anticorps apportés
par le colostrum.*

CAS DE	SUJET	ANTICORPS	TENEUR DU SANG DU JEUNE	
			A la naissance	Après
ORCUTT et HOWE..	veau	Aggl. <i>Proteus</i>	0	1 h. 50. 1 p. 40 18 h. . . 1 p. 2.560 21 h. . . 0 19 h. 50 1 p. 1.280
—	—	—		
LITTLE et ORCUTT.	veau	Aggl. <i>Abortus</i>	0	11 h. { élévation à { rapide. 23 h. }
—	—	—	0	1 h. . . P. A. + 5 h. . . P.A.max.
SMITH	veau	Aggl. <i>Abortus</i>	0	2 h. . . P. A. + 6 h. . . P.A.max.

c) RÔLE PRÉDOMINANT DU COLOSTRUM. LE COLOSTRUM EST IRREMPLAÇABLE. — Les travaux que nous venons de rapporter établissent nettement :

- 1° Que le colostrum peut renfermer des anticorps;
- 2° Qu'il est capable de les transmettre au nourrisson.

Smith et Little (1922) se sont demandé si le sérum maternel, source des anticorps colostraux, pouvait être substitué au colostrum :

a) Chez les veaux normalement nourris qui absorbent le lait maternel, la mortalité par diarrhée est de 1 sur 13 (7,6 p. 100);

b) Cinq veaux sont privés de colostrum et de lait maternel. Ils reçoivent, à la place, du lait maternel (par voie sous-cutanée et intraveineuse). Résultat : trois morts; un très malade (mortalité, 73 p. 100);

c) Cinq veaux reçoivent la même quantité de sérum maternel, d'une part en injections intraveineuses et sous-cutanées, d'autre part en ingestion (mélange de sérum et de lait). Résultat : pas de mort.

d) Cinq veaux reçoivent, par voie digestive uniquement, et aux deux premiers repas seulement, un mélange de sérum et de lait. Résultat : deux morts (mortalité, 40 p. 100);

e) Les veaux qui sont privés à la fois de colostrum et de sérum maternel meurent dans la proportion de 11 sur 15 (73 p. 100).

Il résulte de ces faits que :

1° Le colostrum est absolument indispensable aux jeunes veaux. S'ils en sont privés, la mortalité passe de 7,6 p. 100, chiffre normal (1) à 73 p. 100;

2° Le sérum maternel, administré par voie sous-cutanée

(1) On pourrait être surpris d'une mortalité « normale » chez des animaux qui ont pourtant reçu le colostrum maternel. Nous trouvons dans le travail de Smith (1925) l'explication de ce paradoxe. Il peut être attribué :

- a) A l'insuffisance de la quantité absorbée;
- b) A une insuffisance accidentelle de la fonction digestive;
- c) A la suralimentation;
- d) A l'absence, chez la mère, d'anticorps spécifiques correspondant à la variété microbienne hébergée par le nourrisson.

et intraveineuse, ne saurait remplacer le colostrum (mortalité de 60 %);

3° La valeur préventive du sérum maternel administré uniquement par voie digestive (mélange de sérum et de lait) est bien inférieure à celle du colostrum (mortalité, 40 p. 100).

En 1923, Smith et Little reprennent la question de la substitution du sérum maternel au colostrum. Etudiant des animaux atteints, non plus de diarrhée (*Bacillus coli*), mais d'avortement épizootique (*Bacillus abortus*), ils constatent encore que le sérum maternel a une certaine valeur immunisante, mais que cette valeur est moindre que celle du colostrum.

Le tableau d'expérience suivant permet d'apprécier la teneur relative en agglutinines du colostrum, du lait seul et du mélange sérum-lait.

NATURE DU PRODUIT	TAUX d'agglutination du produit	TAUX d'agglutination du sérum du veau après ingestion du produit	QUANTITÉ du produit ingéré
Colostrum.....	1 p. 160	1 p. 80	
Mélange sérum-lait.....	1 p. 2.560	1 p. 40	70 c. c.
	1 p. 2.560	1 p. 640	500 —
	1 p. 5.120	1 p. 640	650 —
	1 p. 5.120	1 p. 320	500 —
Lait fortement agglutinant.	1 p. 1.280	1 p. 20	850 c. c.
	1 p. 1.280	1 p. 20	750 —

Si l'on compare les taux d'agglutination de chacun de ces liquides avec ceux du sérum des nourrissons, prélevé après leur ingestion, on constate que les anticorps du colostrum sont de beaucoup les mieux absorbés. La moitié de ces anticorps passent au nourrisson.

Les résultats seraient, à notre avis, bien plus probants si

les titrages avaient été continués pendant plusieurs jours. Les résultats de Famulener nous autorisent à penser que le taux d'agglutination du sérum du nourrisson aurait été croissant.

En 1925, Smith, chez de jeunes veaux, essaie à son tour de substituer le sérum maternel au colostrum.

Sur quinze animaux, cinq reçoivent du sérum par voie sous-cutanée et intraveineuse. Trois meurent de septicémie à colibacilles.

Cinq autres animaux reçoivent, par voie digestive, un mélange de sérum et de lait. Pas de mort.

Cinq autres reçoivent : d'une part, un mélange de sérum et de lait par voie digestive; d'autre part, du sérum par voie sous-cutanée et intra-veineuse. Pas de mort.

L'ordonnance de l'expérience est identique à celle de Smith et Little. Les résultats sont semblables. Seul, le pouvoir du sérum administré par voie digestive est ici plus considérable (mortalité 0, au lieu de 40 %).

d) A QUOI TIENT LA VALEUR DU COLOSTRUM ? — 1° A sa *richesse en globulines*. — Eichelberg (1906) démontre que le colostrum est plus riche que le lait en globulines. Bauer (1909) trouve dans le colostrum, non seulement les protéines particulières du lait, mais encore celles du sérum sanguin.

Crawther et Raistrick (1916) montrent que le colostrum est caractérisé par son extraordinaire richesse en matière protéique (18 à 20 p. 100); 6 à 12 p. 100 des protéines sont des globulines.

Wells et Osborne (1921) établissent la similitude entre la globuline du lait et du colostrum et celle du sérum sanguin. Les globulines du lait sont seules capables de déterminer une réaction anaphylactique chez des cobayes sensibilisés au sérum de bœuf.

2° A la *facile absorption de ces globulines*. — Howe (1921) prouve que ce sont les globulines du colostrum qui sont le mieux assimilées.

L'analyse chimique du sérum sanguin d'un veau pratiquée avant la tétée ne décèle qu'une faible proportion de globulines. Cette proportion augmente considérablement dès que l'animal a absorbé du colostrum. D'autre part, Howe montre que :

a) Des trois globulines du sang maternel (endo-globuline, pseudo-globuline 1 et pseudo-globuline 2) seule la troisième se retrouve chez le nouveau-né à jeun. Ce n'est qu'après l'ingestion du colostrum que les endo-globulines et les pseudo-globulines 1 apparaissent dans le sérum. Or, c'est précisément à ces dernières globulines que les anticorps sont adsorbés;

b) Ces globulines ont, pendant les premiers mois de la vie, une tendance à diminuer. Les anticorps disparaissent parallèlement et graduellement, pour ne reparaitre qu'à l'occasion d'une infection (Cité par Smith, 1925).

Orcutt et Howe (1922) établissent qu'il existe un rapport entre l'apparition dans le sang des agglutines et l'accumulation des protéines dans le sang et le colostrum.

Enfin, Smith (1925) écrit : « A l'absorption des anticorps par l'intermédiaire des protéines du colostrum est lié un autre phénomène. Quand les quantités de ces protéines dépassent une certaine proportion, elles passent dans l'urine, parfois en proportions telles que l'urine, même fortement diluée, se coagule à l'ébullition. Il semble que les animaux qui n'ont pas présenté de protéinurie pendant les trois premiers jours n'ont pas reçu une quantité suffisante de colostrum. »

3° *A l'adsorption des anticorps à ces globulines.* — Dès 1896, Widal et Sicard montrent le rapport étroit qui existe entre la présence, dans un liquide organique, des anticorps et des substances albuminoïdes. « Les substances albuminoïdes, écrivent-ils, telles que le fibrinogène, la globuline, ou la caséine, isolés des humeurs d'un typhique... enlèvent à la liqueur primitive la propriété agglutinante. »

C) CONCLUSION

Importance relative du lait et du colostrum

Nous avons résumé dans le tableau ci-après les résultats des observations les plus complètes. Ces données établissent nettement la *supériorité du colostrum sur le lait et même sur les sérums immunisants*, comme facteur de la transmission digestive de l'immunité.

a) Cette supériorité est évidente si l'on considère les rapports des teneurs en anticorps du sérum du jeune et du sérum maternel :

Après ingestion de lait : 1 p. 24; 1 p. 20; 1 p. 5; 1 p. 25;

Après ingestion de colostrum : 1 p. 1; 1 p. 15; 1,25 p. 1;

b) Le colostrum constitue le meilleur facteur de l'immunité transmise. Il est capable de transmettre un degré d'immunité égal, sinon supérieur, à celui que possède la mère;

c) Cette supériorité du colostrum s'explique à la fois par l'accumulation des anticorps dans ce liquide, par ses qualités physiologiques, par le fait qu'il est absorbé immédiatement après la naissance, et peut-être aussi par son pouvoir bactériolytique (M^{lle} et J. Bordet, 1925).

L'étude de l'absorption digestive, que nous entreprendrons ailleurs, nous aidera à mieux comprendre encore la valeur de ce produit.

EXPERIENCES	AUTEURS	ANTICORPS	SUJET	SÉRUM MATERNEL	LAIT ou COLOSTRUM	TAUX MAXIMUM du sérum du jeune maternel	RAPPORT du lait au sérum maternel	RAPPORT du sérum du jeune au sérum maternel	RAPPORT du sérum du jeune au lait maternel
Transmission par le lait									
1	ERLICH	Antitox. tétanique	Souris	2 1/2 u.	1,20 u.			1	
2	RAMSON	—	Jument	25	1		1/50		
3	EHRlich et WASSERMANN	—	Chèvre	2/1.000	1/10		1/25		
4	— — —	Antitox. diphtérique	—		1		1/50		
5	SALOMONSEN et MADSEN	—	Jument				1/200		
6	DZIERGOWSKI	—	—				1/30		
7	CASTAIGNE	Agglut. typhique	Femme	1 p. 1.200	1 p. 600	1 p. 50	1/2	1/24	1/12
8	COURMONT et CADE	—	—	1 p. 200	1 p. 30	1 p. 10	1/6,66	1/20	1/3
9	CHARRIN	—	—	1 p. 50	1 p. 30	0	1/1,66		
10	SCHUMACHER	—	—	1 p. 400	1 p. 400	0	1,1		
11	VIDAL et SICARD	—	Souris					1/2	
12	— — —	—	Cobaye	1 p. 800	1 p. 20	0	1/80		
13	— — —	—	Chatte	1 p. 3.000	1 p. 400	0	1/7,5		
14	— — —	—	—	1 p. 200	1 p. 150	0	1/8		
15	BERTARELLI	—	Lapine	1 p. 400	1 p. 30	1 p. 80	1/13,33	1/5	2,66/1
16	— — —	—	Chienne	1 p. 2.000	1 p. 80	1 p. 80	1/25	1/25	1/1
17	RODELLA	Agglut. Rouget	Cobaye	1 p. 600	1 p. 60		1/10		
18	— — —	—	—	1 p. 100	1 p. 40	1 p. 40	1/2,5		1/64
19	SMITH et LITTLE	Agglut. B. Abortus	Veau		1 p. 1.280	1 p. 20			
Transmission par le colostrum									
20	RÖMER	Antitox. diphtérique	Jument	58 u.	5 u.	5 u.	1/11,6	1/11,6	1/1
21	STAUBLI	Agglutinine Eberth	Femme	1 p. 16.000	1 p. 16.000	0	1/1		
22	— — —	—	—	1 p. 4.000	1 p. 32.000	0	8/1		
23	— — —	—	—	1 p. 6.400	1 p. 100.000	0	15,62 1		
24	— — —	—	—	1 p. 12.800	1 p. 800	0	1,16		
25	ORCUTT et HOWE	Agglutinine Proteus	Veau		1 p. 2.560	1 p. 1.280			1/2
26	SMITH et LITTLE	Agglutinine Abortus	—	1 p. 600	1 p. 160	1 p. 80			1/2
27	FAMULENER	Hémolyse	Chèvre	1 p. 750	1 p. 18	1 p. 750	1/38	1,25/1	4/1
28	— — —	—	—		traces	1 p. 500		1/15	

ARTICLE II

Conditions de la transmission digestive

La diversité des résultats expérimentaux enregistrés jusqu'ici peut paraître troublante. En fait, elle trouve son explication dans les multiples conditions de la transmission de l'immunité par voie digestive.

Parmi ces conditions, il en est qui lui sont communes avec celles de la transmission de l'immunité en général. Nous ne voulons considérer dans ce chapitre que celles qui sont particulières à la transmission digestive.

Il y a lieu d'étudier d'abord le mécanisme de l'absorption des anticorps par la muqueuse digestive et, plus spécialement, par la muqueuse intestinale.

Cette question de l'absorption est l'une des plus complexes que nous ayons à envisager. Elle nous semble dominée par ce fait que *l'absorption des anticorps est fonction de celle des globulines, auxquelles ils sont adsorbés*. Nous avons cru pouvoir dégager quatre facteurs de cette absorption :

- a) Le moment de l'ingestion (âge du nourrisson) dans l'espèce considérée;
- b) La quantité des anticorps apportés;
- c) La qualité de ces anticorps;
- d) Leur milieu vecteur.

A) RÔLE DE L'ÂGE DU NOURRISSON

I. Observations démontrant le rôle de l'âge

L'absorption des anticorps par le tube digestif est étudiée par de nombreux auteurs.

Ehrlich, dans son magistral travail de 1892, soupçonne que cette absorption est soumise à certaines lois : « Les

antitoxines transmises par le lait, dit-il, ne sont pas altérées par les ferments digestifs, bien qu'elles soient considérées comme des substances extrêmement labiles et peu résistantes aux substances chimiques. »

Nous montrerons plus loin que cette résistance des antitoxines tient à ce que l'action des ferments digestifs leur est épargnée. *Elles sont absorbées dès les premières heures de la vie*, c'est-à-dire à un moment où la sécrétion des ferments est à peine établie, sinon inexistante.

Ehrlich utilise pour ses expériences « de jeunes souris « qui commencent à manger seules » ; les conditions d'absorption sont déjà plus favorables que celles de l'adulte. Toutefois ces expériences sont restées entièrement négatives. Ehrlich en voit la raison « dans les propriétés particulières du lait ».

Les « propriétés particulières du lait » — c'est-à-dire la faible teneur en anticorps — peuvent constituer une des raisons de cet échec, mais il est une explication non moins vraisemblable : les expériences ont été pratiquées sur de jeunes souris « qui commencent à manger », c'est-à-dire âgées de quelques jours. Or, Famulener d'abord, Smith ensuite, ont établi que l'immunité passive ne peut être transmise par le lait que dans les premiers jours après la naissance.

Le rôle de l'âge est encore mis en évidence par Widal et Sicard (1897). Ils constatent que la transmission des agglutinines s'effectue facilement de la mère au *nourrisson*, alors qu'elle ne peut être obtenue chez l'*adulte*.

Escherich (1897) essaie d'immuniser des enfants vis-à-vis de la toxine diphtérique par des ingestions de sérum de cheval. Ces expériences sont, à notre point de vue, particulièrement intéressantes. Quelques résultats favorables ont été obtenus chez des enfants *âgés de quelques mois* ; aucune immunisation n'est réalisée chez des enfants plus âgés.

Plus tard, de nombreux auteurs : Römer (1901), Behring

(1903), Salge (1904), Ganghofner et Langer (1904), Bertarelli (1905) constatent, à leur tour, que les adultes n'absorbent pas un sérum antitoxique sans qu'il soit altéré.

Römer (1901) analyse chez le poulain les conditions de transmission par le lait de l'immunité conférée à la mère par des injections de toxines diphtériques.

A sa naissance, le poulain ne présente pas trace d'antitoxines dans son sérum. Le quatrième jour, il possède un dixième d'unité immunisante par centimètre cube de sérum. Le douzième jour, il possède cinq unités. Mais, à partir de ce moment, l'immunité diminue progressivement. C'est en vain que, par une nouvelle immunisation de la mère, on augmente la teneur du lait en antitoxines. Le pouvoir antitoxique du sérum du poulain n'augmente plus.

Comment l'âge conditionne-t-il l'absorption digestive ?

— Dans une série d'expériences, Römer (1901) essaie en vain de réaliser l'absorption des anticorps chez des animaux adultes (lapin et cobaye). Le premier, il met en évidence l'influence de l'âge sur l'absorption.

Des examens histologiques de l'épithélium stomacal de l'embryon et du nouveau-né montrent que « la zone muqueuse des cellules épithéliales de la muqueuse stomacale est inexistante chez le nouveau-né, et que, dans ces conditions, la sécrétion muqueuse ne peut être que minime ou nulle ».

Les cellules épithéliales sont entièrement protoplasmiques. Les glandes sont encore très réduites. Par contre, une coloration de cet épithélium, *pratiquée quelques jours après la naissance*, montre que les cellules sont déjà muqueuses sur un huitième de leur hauteur totale.

Il semble donc que « la faible production de mucus favorise la résorption des antitoxines. Il reste à déterminer si cette absorption n'est pas conditionnée par d'autres facteurs ».

Cette conclusion et cette hypothèse vont se trouver entièrement confirmées par d'autres auteurs.

En 1903, Bloch constate que « les différences observées

entre l'adulte et le nouveau-né consistent en ce que ce dernier possède peu de glandes et peu de suc glandulaire. Le suc digestif contient bien les mêmes ferments, mais il est plus pauvre en ferments et en acides... Les cellules du nouveau-né, dès les premiers jours, ne possèdent pas toute leur activité fonctionnelle. *Le colostrum joue un rôle de catalyseur et supplée à l'inactivité des cellules épithéliales* ».

Ganghofner et Langer (1904) étudient l'absorption des anticorps du sérum de bœuf chez divers sujets (chevreaux, chiens, chats, lapins, et même chez l'enfant). L'absorption se produit seulement chez le nouveau-né. Les auteurs reproduisent les constatations de Römer et Disse. « La couche muqueuse des cellules gastriques manque dans les premiers jours de la vie; cette circonstance facilite l'absorption des antitoxines (1). »

Poussant plus loin leur étude, Ganghofner et Langer envisagent à leur tour *le mécanisme de l'absorption digestive*. Ils reconnaissent que l'absorption des anticorps est liée à celle des albumines (2) aussi bien chez l'animal (chèvre, chien, chat, lapin) que chez l'enfant :

a) L'absorption des albumines vecteurs des anticorps ne se produit que chez les nouveau-nés;

b) Chez l'animal, la durée de cette absorption n'excède pas sept jours. Chez l'enfant, elle est un peu plus longue;

c) Des animaux plus âgés n'absorbent les albumines sans altération que dans des conditions très particulières. Il faut que les quantités ingérées soient très supérieures aux quantités normalement apportées par l'alimentation, ou bien que l'épithélium intestinal ait été altéré.

Salge (1904), opérant chez l'enfant avec l'antitoxine diphtérique, n'a que des résultats négatifs lorsque les sujets sont âgés de plus de sept jours.

Aucune transmission n'est constatée chez les enfants

(1) Ces constatations ne font que confirmer celles de Römer et de Bloch. Elles sont aussi reproduites par Forschner, Benda, Told, Fischl, Smidt, Sacerdotti (cités par Reyher, 1904).

(2) Fait étudié plus tard, en 1921, par Howe.

de sept jours à six mois. On n'obtient pas de meilleurs résultats avec un enfant de quatre jours auquel on fait absorber du lait de chèvre contenant, par centimètre cube, un vingtième d'unité immunisante (Salge, 1905).

Même échec à la suite de l'administration à un enfant de neuf semaines de 5.415 grammes (en vingt-sept jours) d'un lait de chèvre riche en anticorps typhiques (un dixième de centimètre cube de ce lait protège un cobaye de 200-220 grammes contre 2 milligrammes de culture d'Eberth, c'est-à-dire dix doses mortelles) (1).

Le rôle de l'âge dans l'absorption des agglutinines typhiques est encore démontré chez le lapin et le chien par Bertarelli (1905). Pour cet auteur, l'absorption s'opère surtout dans les dix premiers jours de la vie.

Römer et Much (1906) étudient, chez les bovidés, la transmission par le lait des *antitoxines tétaniques*.

La mère reçoit des injections de sérum antitétanique de cheval. Les veaux sont, à leur naissance, répartis en deux séries :

SÉRIE A. — Veaux tétant leurs mères;

SÉRIE B. — Veaux nourris avec le même lait maternel, mais au biberon. Résultats :

Série A. — Si les veaux tètent ce lait dès le premier jour, la résorption est de 1/10° à 1/40° des antitoxines ingérées.

Si les veaux ne tètent ce lait qu'à partir du cinquième jour, la résorption n'est que de 1/100°.

Série B. — Si les veaux absorbent ce lait dès le premier jour, la résorption est de 1/75 en moyenne.

Si les veaux n'absorbent ce lait qu'à partir du cinquième jour, la résorption n'est que de 1/2.000°.

Avec l'antitoxine diphtérique, Ikeda (1924) obtient, chez le lapin et le cobaye, des résultats analogues.

A l'aide d'une sonde de Nélaton, on introduit du colostrum de jument riche en antitoxines, dans l'estomac de lapins et cobayes adultes. On ne retrouve pas d'antitoxines dans leur sang. Par

(1) Il y a lieu de remarquer ici que Salge opère chez les enfants avec le lait de vache. Or, nous verrons que l'absorption ne se produit qu'avec des laits de sujets de même espèce.

contre, ces antitoxines sont facilement mises en évidence lorsque le même colostrum est injecté par voie sous-cutanée.

C'est donc bien l'absorption digestive qui ne s'est pas produite.

CONCLUSION. — Le rôle de l'âge est lié à des conditions anatomiques et physiologiques.

La muqueuse stomacale du nouveau-né diffère de celle de l'adulte. A surface égale, la quantité de glandes est moindre; les cellules glandulaires sont moins nombreuses. Le suc digestif contient les mêmes ferments, mais il est moins abondant.

De plus, dans les premiers jours de la vie extra-utérine, les cellules ne possèdent pas encore leur fonction entière. Il en résulte une action très limitée sur les albumines qui peuvent être résorbées dans leur intégralité.

II. Durée de l'absorption des anticorps

Le nouveau-né ne conserve que pendant un temps très court la faculté d'absorber les anticorps.

Pour Smith, l'absorption d'albumines non modifiées ne peut se produire que pendant le premier, le deuxième et *le troisième jour peut-être* après la naissance.

Pour Famulener, la pénétration des hémolysines s'effectue chez la chèvre jusqu'au *cinquième jour*.

Pour Ganghofner et Langer, les albumines vraies ne passent que jusqu'au *cinquième jour* chez la chèvre, le chat et le lapin.

Enfin, pour Salge, les antitoxines diphtériques contenues dans le sérum de cheval introduit par voie buccale, ne passe plus dans le sérum du nourrisson au delà du *quatrième jour*.

Ainsi, le pouvoir de pénétration, constaté au maximum lors de la naissance, diminue très vite pour disparaître entièrement *avant le sixième jour de la vie*.

B) RÔLE DE L'ESPÈCE

Les conditions de l'absorption digestive sont étroitement liées à l'espèce des sujets.

« Chez certains animaux, comme la souris, l'activité des sucs digestifs est très faible dans les premiers jours de l'existence. Il en résulte que le lait ingéré peut être résorbé directement par la paroi intestinale, sans que les matériaux qu'il contient, et notamment les anticorps, subissent d'altérations profondes. » (Bordet.)

C'est sans doute à ces circonstances que Widal et Sicard doivent d'avoir constaté la transmission digestive des agglutinines typhiques chez la souris.

Toutefois, les expériences si minutieuses de Staübli (1903) montrent que le cobaye nouveau-né n'absorbe pas trace d'agglutinines par voie digestive, quelle que soit la teneur en anticorps du lait ou du colostrum, alors que la transmission de ces mêmes anticorps s'opère largement par voie placentaire chez ce même animal.

On peut, semble-t-il, admettre l'explication que Staübli donne ce phénomène. Le cobaye absorbe, très vite après sa naissance, une nourriture végétale, alors que la souris est nourrie par sa mère pendant plusieurs jours.

Les modes de transmission de l'immunité semblent donc s'adapter, d'une façon tout à fait remarquable, aux conditions de développement des individus.

C) RÔLE DE LA QUANTITÉ DES ANTICORPS

Famulener (1912), dans son étude de l'absorption des hémolysines par le tractus intestinal, met en lumière, non seulement l'importance de l'âge, mais encore celle de la quantité des anticorps. Les expériences que nous avons déjà rapportées établissent que :

a) Les anticorps peuvent être absorbés sans altération par le tractus digestif des nouveau-nés;

b) Ces anticorps ne passent dans le sang que s'ils existent en quantités considérables dans le colostrum. Toutefois, cette absorption n'est pas fonction du degré de concentration, mais de la quantité.

D) RÔLE DU MILIEU VECTEUR

L'absorption par voie digestive est à peu près nulle lorsque les anticorps sont inclus dans des milieux autres que le lait ou le colostrum.

Famulener (1912) étudie l'absorption des anticorps du sérum hémolytique administré par voie digestive chez des chevreaux.

EXPÉRIENCE XV. — Un chevreau né d'une mère immunisée est enlevé à celle-ci dès la naissance. Il n'absorbe pas de colostrum, mais il reçoit, par voie digestive, 30 centimètres cubes de sérum maternel. Il est alors mis au lait de vache. Aucun pouvoir hémolytique n'apparaît ultérieurement dans le sang de ce chevreau.

EXPÉRIENCE XVI. — Un chevreau est enlevé à sa mère dès la naissance. Il n'absorbe pas de colostrum, mais il est nourri avec un sérum de chèvre très riche en anticorps (0 c. c. 001 de ce sérum hémolyse 3 centimètres cubes d'une suspension à 5 p. 100 de globules rouges de mouton, en présence de 10 centimètres cubes de sérum de cobaye, servant de complément). Une heure après cette ingestion, le chevreau est mis au lait de vache. Les examens répétés du sérum de ce chevreau montrent la diminution graduelle de l'hémolyse qui disparaît au treizième jour.

CONCLUSION. — Ces expériences montrent que :

a) Lorsqu'on fait ingérer à un nouveau-né du sérum, même maternel, la quantité d'anticorps qui passe dans le sang est minime;

b) Ce passage n'est obtenu qu'avec un sérum très riche en anticorps.

Nous ne ferons que rappeler ici les expériences de Smith et Little (1922 et 1923), pratiquées chez des bovidés dans les infections à coli-bacilles et dans l'avortement épizootique, ainsi que celles de Smith (1925). Les conclusions de ces auteurs sont identiques à celles de Famulener.

Ainsi, un sérum, même homologue, peut ne pas être absorbé. Il ne peut qu'en être de même, à fortiori, des sérums hétérologues. Le fait est démontré par Römer (1901) et par Salge (1904). C'est en vain que Römer introduit 20 centimètres cubes de sérum antitétanique de cheval dans l'estomac d'un lapin de 120 grammes. Il ne retrouve pas trace d'antitoxines dans le sérum prélevé quatre heures après. C'est aussi en vain que Salge (1904) fait ingérer à un nourrisson de cinq jours de l'antitoxine diphtérique associée à un sérum de cheval.

E) RÔLE DE LA QUALITÉ DES ANTICORPS

Uffenheimer (1906) montre que la facilité de l'absorption est variable suivant la nature des anticorps. Chez le cobaye, les hémolysines et la caséine ne sont pas absorbées par voie digestive; l'albumine de l'œuf passe en faibles quantités. Au contraire, les antitoxines tétaniques ou diphtériques passent avec facilité.

Ces faits s'accordent avec l'ensemble de ceux que nous avons rapportés jusqu'à présent et qui nous autorisent à considérer les antitoxines comme les anticorps les plus facilement transmis, quelle que soit leur voie d'introduction.

Conclusion

Malgré l'autorité des travaux d'Ehrlich, nous pensons qu'il n'y a pas lieu de considérer la muqueuse digestive comme la seule voie de transmission possible. Ce mode est certainement capable de jouer un rôle considérable; mais il n'est réalisé que sous de multiples conditions, et il ne saurait — pas plus que la voie placentaire ou la voie cellulaire — constituer un mode exclusif de transmission de l'immunité.

CHAPITRE IV

Importance relative des divers modes de transmission de l'immunité

L'importance des modes de transmission est variable suivant les sujets et suivant les anticorps. Nous envisagerons ces variations, d'abord chez un même sujet, ensuite chez des sujets différents.

ARTICLE PREMIER

Modes de transmission utilisés chez un même sujet.

A. MODE DE TRANSMISSION D'UN MÊME ANTICORPS. — Un même anticorps est transmis, tantôt par une seule voie, tantôt par plusieurs voies associées.

B. MODES DE TRANSMISSION D'ANTICORPS DIFFÉRENTS. —
I. *Chez certains sujets, les voies de transmission varient suivant la nature des anticorps.* C'est ainsi que Reymann, chez la chèvre, constate que :

a) La transmission des agglutinines du bacille d'Eberth, du bacille coli et des hématies de lapin et de cheval s'opère par le colostrum;

b) La transmission de l'antitrypsine, de la mégathério-antily sine et de la vibrio-antily sine s'opère uniquement par voie placentaire;

c) La transmission de la staphylo-antilyisine s'opère à la fois par voie placentaire et par voie digestive.

D'autre part, le tableau que nous publions plus loin montre que, chez l'enfant, la transmission des agglutinines typhiques peut s'opérer par la voie digestive et par la voie placentaire.

II. *Chez certaines espèces, la voie de transmission est unique*, quels que soient les anticorps. C'est ainsi que, chez la cobaye, la transmission s'effectue toujours par voie placentaire.

III. *Chez d'autres espèces, un anticorps déterminé n'est transmis que par une seule voie*, à l'exclusion de toute autre.

Chez la souris, on ne décèle aucune transmission des antitoxines végétales par voie placentaire, alors qu'un véritable état réfractaire est transmis par le lait.

La jument immunisée vis-à-vis de la diphtérie ne transmet pas d'antitoxines par voie placentaire, alors que la transmission par le lait est évidente.

IV. *Chez d'autres sujets enfin, le mode de transmission est fonction de l'immunité de la mère* : la nature, le degré, le moment d'apparition de cette immunité comptent parmi les innombrables facteurs dont le rôle ne saurait, à l'heure actuelle, être déterminé avec précision.

ARTICLE II

Modes de transmission utilisés chez des espèces différentes.

Ces modes sont variables suivant les sujets. L'étude de l'immunité transmise dans le *tétanos* fournit un bel exemple de ces variations.

Chez l'homme, c'est par voie placentaire que l'état réfractaire est transmis (Nattan-Larrier, Ramon et Grasset, 1925).

Chez la souris, la transmission s'opère par voie digestive (Ehrlich, 1896).

Chez le cobaye et le lapin (Nattan-Larrier, Ramon et Grasset, 1925), la transmission, nulle par voie digestive, est indubitable par voie placentaire (Vaillard, 1896).

Les mêmes variations s'observent avec les agglutinines typhiques, dont la transmission s'opère :

Chez l'homme, aussi bien par voie placentaire que par voie digestive; *chez la souris*, par voie digestive; *chez le chat et le cobaye*, par voie placentaire uniquement.

Le tableau suivant donne encore une idée de la variabilité des modes de transmission des agglutinines typhiques suivant les sujets :

CAS DE	SUJET	MOMENT de la contamination maternelle	MOMENT de la naissance du jeune	MODE de transmission
MOSSÉ et DAUNIC....	Enfant	6 ^e mois de la gest.	Terme	Placentaire
SCHOLTZ.....	—	7 ^e — — —	7 ^e mois	—
SCHUMACHER.....	—	8 ^e m. 1/2 — —	Terme	—
STAÜBLI.....	—	3 ^e mois — —	—	—
LANDOUZY et GRIFFON.	—	3 mois après acc.	—	Digestive
CASTAIGNE.....	—	— — —	—	—
COURMONT et CADE...	—	2 mois — —	—	—
WIDAL et SICARD....	Souris	— — —	—	—
— —	Chat	— — —	—	0
— —	Cobaye	— — —	—	0

Le principe de l'immunité locale, énoncé par Besredka, incite à se demander si le mode de transmission de l'immunité ne serait pas variable surtout *suivant les germes en cause*.

La transmission par voie digestive (colostrum ou lait) ne serait-elle pas réservée aux immunités vis-à-vis des ger-

mes à affinités digestives (bacille typhique, coli-bacille, par exemple) ? Si certains faits semblent en faveur de cette hypothèse, d'autres, beaucoup plus nombreux et non moins précis, paraissent opposés, et toute conclusion doit être différée.

ARTICLE III

Modes de la transmission chez l'homme

Nous pensons qu'il n'est pas sans intérêt, étant donné les variations dans les modes de transmission, de déterminer l'importance relative de ces différents modes chez l'homme.

A. VOIE DIGESTIVE. — Son rôle est discuté par Debré et Joannon (1925) dans une de leurs études sur l'immunité dans la rougeole.

« On a pu croire, écrivent-ils (et ce fut l'opinion que semble avoir exprimée autrefois Sydenham), que l'allaitement naturel favorisait cette immunité, comme si des substances protectrices étaient transmises de cette façon à l'enfant par sa mère ou sa nourrice. Le fait est admissible, mais on remarquera que les enfants nourris à l'allaitement artificiel jouissent de la même immunité que les enfants mis au sein; du reste, si le lait de la femme était capable de transmettre des propriétés immunisantes, il serait difficile de comprendre pourquoi l'immunité ne durerait que cinq mois, alors que ce terme de cinq à six mois se retrouve lorsqu'on étudie l'immunité héréditaire transitoire vis-à-vis d'autres maladies et paraît lié à un phénomène d'ordre général. »

Les arguments invoqués méritent d'être pris en considération.

La constatation chez l'enfant nourri artificiellement d'une immunité égale à celle de l'enfant nourri au sein

démontrerait, si elle était bien établie, que le lait n'est pas le vecteur indispensable de l'immunité transmise.

Pour que cette constatation conserve toute sa valeur, il faudrait que les enfants considérés comme nourris artificiellement, n'eussent, *à aucun moment*, absorbé le lait maternel. Nous rapporterons, en effet, des observations qui démontrent qu'il suffit d'une ou de quelques ingestions pour que les immunisines passent dans l'économie.

D'ailleurs, même si l'on peut établir que l'enfant n'a jamais reçu de lait maternel, il est bien peu probable qu'il n'ait pas absorbé le colostrum. Or, nous avons montré que celui-ci doit être considéré comme un des vecteurs les plus importants de l'immunité transmise.

Il est pourtant des enfants qui n'ont jamais reçu de lait maternel. Tels sont ceux de la crèche de l'hôpital Laënnec (professeur Léon Bernard), qui, nés de mère tuberculeuse, sont isolés immédiatement après la naissance. Il n'a pas été constaté chez eux de tendance particulière à contracter les maladies de l'enfance. Ils sont, il est vrai, conservés à la crèche. Qu'advviendrait-il s'ils étaient livrés au milieu extérieur ?

Il est plus facile de répondre à la seconde objection. L'immunité ne dure que cinq mois, parce que les immunisines accumulées par la mère, au cours de la gestation, s'épuisent dans ce délai. Debré et Lelong admettent que « le placenta concentre les antitoxines ». N'est-il pas au moins aussi vraisemblable d'admettre, avec Widai et Sicard, Staübli, Ikeda, etc., que les anticorps s'accumulent dans la glande mammaire dont la constitution semble bien mieux adaptée que le placenta à l'élaboration des anticorps et dont l'activité se manifeste dès le début de la grossesse, bien avant qu'il soit question du placenta ?

Nous avons peu d'observations de transmission digestive de l'immunité chez l'homme. Aucune transmission d'état réfractaire n'est signalée. Mais la transmission d'anticorps est nettement établie. La transmission des antitoxines

diphthériques est rapportée par Salge (1901); celle des agglutinines typhiques par Landouzy et Griffon (1897) et par Castaigne (1897). Par contre, Nattan-Larrier, Ramon et Grasset (1925) montrent que, pour les antitoxines tétaniques, la transmission ne s'opère pas par voie digestive.

Ces divergences s'expliquent assez facilement.

a) Si les voies de transmission sont variables, suivant les sujets, elles le sont aussi, chez un même sujet, suivant les anticorps. Le fait que la transmission de l'immunité vis-à-vis du tétanos ne s'opère pas par voie digestive ne nous autorise pas à conclure que cette voie ne peut jouer aucun rôle chez l'homme pour d'autres anticorps;

b) Le fait que les résultats sont moins probants chez l'homme que chez l'animal n'a rien de bien surprenant. On n'a jamais fait chez l'homme — sauf pour le tétanos — qu'observer des infections naturelles. Dans ces conditions, le degré de l'immunité qui se trouve naturellement réalisée chez l'homme ne peut être comparée à celui des immunités que l'on confère expérimentalement à l'animal.

Il est donc difficile de comparer ces résultats. De nouvelles études sont nécessaires pour éclairer cette question.

B. VOIE PLACENTAIRE. — Le rôle de cette voie est capital chez l'homme. Elle assure aussi bien la transmission de l'état réfractaire (vis-à-vis du tétanos, de la variole, de la rougeole, de la scarlatine...) que celle des divers anticorps (antitoxines diphthériques, agglutinines typhiques, anticorps du bacille de Koch).

C. VOIE CELLULAIRE. — Les considérations que nous avons développées ailleurs s'appliquent aussi bien à l'homme qu'à l'animal. Pas plus chez l'un que chez l'autre, nous n'avons d'observations précises concernant ce mode de transmission et nous ne pouvons conclure qu'à la possibilité théorique de son rôle.

Conclusion

La synthèse de toutes nos observations nous conduit à une conception générale :

La voie placentaire et la voie digestive constituent les deux voies d'apport principales. Parfois, c'est l'une qui entre en jeu à l'exclusion de l'autre.

Plus souvent elles se complètent — et c'est tantôt l'une, tantôt l'autre qui prédomine.

Toutes ces variations relèvent de trois facteurs principaux, que nous étudierons dans un chapitre suivant : le sujet, la mère, l'antigène.

Quant au rôle de la cellule séminale, il nous paraît tout à fait secondaire.

TROISIÈME PARTIE

Nature de l'immunité transmise

CHAPITRE PREMIER

L'immunité transmise n'est pas de nature active

ARTICLE PREMIER

L'immunisation active du fœtus est difficile à admettre.

Les premiers auteurs qui ont étudié l'immunité transmise, à une époque où l'immunité n'était rapportée qu'à la pullulation microbienne, ne pouvaient considérer l'immunité que sous sa forme active. C'est ainsi que, pour Arloing (1891) (1), l'immunité du jeune est due au passage dans l'organisme, et à travers le placenta, des agents microbiens de la maladie maternelle. L'immunité du jeune est liée à cette contamination « in utero ». Or, dit Arloing, « si le fœtus reçoit dans le sein de sa mère les agents de la virulence, n'est-il pas naturel qu'après sa naissance, le jeune sujet possède l'immunité comme sa mère ? »

(1) Les virus, p. 282.

Plus tard, Vaillard (1896) considère à la fois le passage au fœtus des microbes pathogènes et des toxines élaborées. En cas d'immunisation de la mère pendant la gestation, il estime qu'il y a lieu d'éliminer la vaccination simultanée de la mère et du fœtus. Dans ce cas, en effet, le fœtus « participe réellement à la maladie du générateur. Cette participation est complète si les microbes ont traversé le placenta; elle est partielle, et néanmoins efficace, si le fœtus a reçu, non le virus, mais les produits solubles élaborés dans les tissus maternels. On conçoit que, dans le cas d'une vaccination par un produit chimique, les substances injectées à la mère dialysent à travers le placenta et arrivent jusqu'à son produit ».

Vaillard admet donc, lui aussi, que les antigènes (microbiens ou chimiques), franchissant le placenta, réalisent l'immunisation du fœtus.

La possibilité du passage au fœtus des antigènes maternels est indéniable. Qu'il suffise de rappeler l'existence de cas de variole, de rougeole, de scarlatine, de fièvre typhoïde, voire même d'oreillons, constatés *dès la naissance* chez des enfants nés de mères atteintes de ces maladies peu de temps avant ou au moment de l'accouchement. Mais les germes ainsi parvenus au fœtus sont-ils capables de déterminer chez lui une immunité active ? Nous ne le pensons pas, pour les raisons suivantes :

A) Ces passages sont rares. La contamination du fœtus « in utero » implique des conditions très particulières;

B) Le fœtus ne semble pas capable d'acquérir une immunité active;

C) Il est des cas dans lesquels le fœtus présente une immunité, alors qu'il n'a pu recevoir aucun antigène, la mère ayant reçu passivement les anticorps (injection de sérum).

A. CONDITIONS D'UNE IMMUNISATION ACTIVE DU FŒTUS PAR CONTAMINATION « IN UTERO », — Cette contamination

est rare. Nous avons déjà exposé qu'elle ne pouvait se produire que sous deux conditions :

1° Altérations placentaires; 2° germes filtrables.

B. LE FŒTUS EST INCAPABLE DE RÉALISER UNE IMMUNITÉ ACTIVE. — Par une série d'expériences rapportées ailleurs, Famulener (1912) démontre que le nouveau-né est à peine capable d'élaborer des anticorps. « Il est impossible d'affirmer, écrit-il, que le fœtus en soit capable, en admettant que l'antigène puisse l'atteindre à travers le placenta. Il est même plus probable que le fœtus, est moins capable que le nouveau-né de produire des anticorps.

« Il semble que cette capacité augmente graduellement à mesure que l'être se développe et qu'il s'adapte au monde extérieur (Behring).

« Les travaux de nombreux savants (Schkatin, Moll,...) semblent établir que l'organisme des très jeunes enfants ou des animaux n'a qu'une très faible capacité à réaliser une immunité active. »

Yourewitch (1903), à la suite de ses expériences sur la transmission des agglutinines typhiques chez le cobaye, estime, lui aussi, que le fœtus est incapable d'élaborer des anticorps.

C. CAS PARTICULIERS. — Il est des immunités qui ne sauraient s'expliquer par une immunisation active réalisée « in utero », telles :

a) Les immunités que certains sujets présentent dès la naissance vis-à-vis d'infections dont leur mère était guérie depuis plusieurs mois;

b) Telles encore les immunités de jeunes mis au monde par des mères qui n'ont reçu qu'une immunité passive (injection de sérum [Cf. expériences de Staübli]).

ARTICLE II

L'immunisation active du nouveau-né par voie digestive semble impossible.

Cette immunisation peut-elle être réalisée chez le nouveau-né par le colostrum ou par le lait ?

Les avis des auteurs divergent sur ce point.

Williams (1916) admet qu'un jeune veau allaité par une vache infectée par le *B. abortus* acquiert une immunité active; mais celle-ci est toute relative puisqu'il considère ce veau comme « un porteur chronique dont l'infection ne se révélera qu'ultérieurement ».

Huddleson (1916) estime qu'une immunité active, solide et durable, vis-à-vis de l'avortement épizootique, peut être acquise par l'ingestion d'un lait virulent.

Quillan (1923) considère, au contraire, que l'immunité ne peut être que passive et conférée par voie placentaire.

D'autre part, dès 1906, Calmette et Guérin, Roux et Vallée démontrent la possibilité d'une immunisation active vis-à-vis de la tuberculose par voie digestive, chez les jeunes bovidés, tout au moins.

L'étude de toutes les observations de transmission digestive de l'immunité que nous avons pu réunir nous conduit à penser que les immunités transmises par cette voie *ne sont pas de nature active*.

En effet, ce n'est pas à la présence d'antigènes qu'est due la valeur immunisante du colostrum et du lait. L'immunité qui apparaît chez le jeune à la suite de l'ingestion de ces produits présente des caractères qui ne permettent pas de la considérer comme étant de nature active.

A. ABSENCE D'ANTIGÈNES DANS LE LAIT ET DANS LE COLOSTRUM. — On ne retrouve jamais dans ces produits les antigènes injectés à la mère.

B. CARACTÈRE TARDIF DE L'IMMUNISATION DU JEUNE. —

Lorsque la mère reçoit des injections de virus trop peu de temps avant le début de la lactation (six à huit jours), le jeune n'acquiert aucune immunité (Ramon, 1925). Staübli (1913) n'a-t-il pas montré que la transmission au jeune est d'autant plus complète que les injections vaccinales sont pratiquées chez la mère plus tôt avant le début de la lactation ?

Un certain délai est donc nécessaire entre le moment où la mère reçoit les antigènes et celui où une immunité peut être transmise au jeune. A quoi correspond ce délai, si ce n'est à l'élaboration par la mère des anticorps qu'elle transmet *passivement* à son enfant ?

C. INCAPACITÉ POUR LE NOUVEAU-NÉ DE RÉALISER UNE IMMUNITÉ ACTIVE. — Les considérations que nous avons exposées pour le fœtus s'appliquent au nouveau-né.

D. CAS PARTICULIERS. — Chez le nourrisson, comme chez le fœtus, il est des cas où l'immunité se manifeste alors qu'aucun antigène n'a pu pénétrer dans son organisme (il n'a reçu lui-même aucune injection et la mère n'a reçu que du sérum). Bien plus, c'est dans ces cas, où il ne peut s'agir que d'immunité passive, que l'on a observé les transmissions les plus complètes (souris d'Ehrlich).

CHAPITRE II

L'immunité transmise est de nature passive

Nous venons de voir que la transmission au fœtus ou au nourrisson d'une immunité active est exceptionnelle. Nous allons maintenant montrer qu'il s'agit, dans la grande majorité des cas, d'une immunité passive.

ARTICLE PREMIER

Faible durée de l'immunité transmise

La faible durée de l'immunité transmise constitue un premier argument en faveur de son origine passive. En effet, les immunités transmises durent au plus quelques mois. Les immunités actives correspondantes persistent pendant des années.

ARTICLE II

Observations démontrant la nature passive de l'immunité transmise.

I. — Mossé et Daunic (1897) rapportent l'observation d'une femme atteinte de fièvre typhoïde au sixième mois de sa grossesse. L'enfant naît à terme. Vingt-quatre et trente-

trois jours après la naissance, son sang agglutine le bacille typhique.

Il ne semble pas que l'immunité acquise par l'enfant soit de nature active. En effet, les auteurs n'ont trouvé aucune altération anatomique du placenta et aucun germe dans les laes sanguins.

II. — Dans le cas de Widal et Sicard (1897), les agglutinines typhiques constatées chez le nourrisson sont bien le résultat d'une immunité passive.

Les jeunes n'ont pas reçu de bacille d'Eberth et les mères n'ont reçu que du sérum.

III. — Achard (1897) écrit : « Le passage de la propriété agglutinante à travers le placenta ne peut être attribué à l'infection fœtale, car nous avons pu constater la stérilité des fœtus morts et les petits qui ont vécu n'ont présenté aucun signe d'infection. »

IV. — Römer et Much (1906), chez des bovidés, constatent qu'une mère ayant reçu passivement des antitoxines diphtériques (injection de sérum de cheval) les transmet à son nourrisson par l'intermédiaire du lait.

V. — Nattan-Larrier, Ramon et Grasset (1925) considèrent aussi que l'immunité conférée à leurs petits par des lapines hyper-immunisées contre la toxine tétanique est une immunité passive. Il en est de même de l'immunité transmise à l'enfant par une mère immunisée au cours de la grossesse vis-à-vis de la même toxine.

Enfin, nous invoquerons l'autorité de Bordet, qui, dans son « Traité de l'immunité » (p. 102), partage l'opinion exprimée par Achard en 1897, en considérant l'immunité transmise comme étant de nature passive et due à une simple « diffusion d'anticorps maternels ».

ARTICLE III

**Démonstration de la nature passive
de l'immunité transmise.**

A. EXPÉRIENCES D'EHRlich. — Ehrlich donne, de la nature passive de l'immunité vis-à-vis de la toxine tétanique transmise chez la souris, une élégante démonstration expérimentale.

Dix jours après l'accouchement; il pratique chez une mère non immunisée des injections de sérum. Les valences de ce sérum sont intégralement transmises aux jeunes par le lait.

Les mêmes résultats sont obtenus avec le bacille du rouget. Une souris est immunisée trois jours après l'accouchement avec une culture atténuée. Une solide immunité est constatée chez les jeunes. Cette immunité n'a pu être conférée que par le lait.

Ehrlich a voulu s'assurer que ces immunités étaient bien de nature passive. A partir du deuxième jours après l'accouchement, deux souris reçoivent, dans leurs aliments, et à doses croissantes, de la ricine pendant sept jours. Elles acquièrent ainsi une immunité considérable (Résistance à cent cinquante doses mortelles). Les nourrissons de ces souris ne présentent, au bout de six semaines, qu'une faible immunité, qui a complètement disparu dès la septième semaine.

L'auteur en conclut que les toxines microbiennes *doivent* se comporter comme la ricine, toxine végétale. Elles ne doivent pas davantage parvenir par le lait dans l'organisme du jeune pour y provoquer une immunité active.

D'autre part, Ehrlich établit que l'immunité apparaît chez les jeunes souris à la suite de l'allaitement. Du moment que le lait est incapable de conférer une immunité active, force est donc d'admettre que l'immunité constatée chez les nourrissons est de nature passive.

B. EXPÉRIENCE D'ARLOING, CORNEVIN ET THOMAS. — En 1880, ces auteurs immunisent des bovidés contre le charbon symptomatique, par des inoculations intraveineuses de virus. Deux génisses sont fécondées : l'une *vingt jours*, l'autre *trois mois et demi*, après une inoculation préventive. Les deux veaux résistent à l'inoculation « d'un virus très actif » (1).

Conclusion

1° L'immunité du jeune n'est de nature active que dans des conditions exceptionnelles, soit que le passage des antigènes soit rendu possible par des altérations placentaires, soit qu'il s'agisse de germes filtrables;

2° Dans la majorité des cas, l'immunité du jeune est de nature passive. Elle lui est apportée par les humeurs maternelles (sang, colostrum, lait).

In utero, le jeune est incapable d'élaborer une immunité active avec les germes qui peuvent lui parvenir à travers le placenta.

Nouveau-né, le jeune ne trouve pas plus dans le lait ou le colostrum que dans son organisme les moyens de réaliser une immunité active.

(1) Arloing, Cornevin et Thomas signalent que ces deux génisses ont été fécondées par « un taureau inoculé, lui aussi, à la même date et doué, lui aussi, de l'immunité ». Ils se demandent si les veaux ont reçu l'immunité de leur mère ou bien de ce taureau, et ils ajoutent : « Des expériences qui sont en cours d'exécution — mais dont la durée est longue — nous fourniront la solution de cette question fort intéressante. »

C'est en vain que nous avons recherché les résultats de ces expériences...

QUATRIÈME PARTIE

La mère et l'enfant dans l'immunité transmise

CHAPITRE PREMIER

Le rôle de la mère dans l'immunité transmise

L'immunité maternelle conditionne étroitement l'immunité du jeune.

Nous envisagerons successivement :

I. Les caractères de cette immunité maternelle (nature et degré).

II. Le moment où cette immunité doit être acquise.

III. L'influence des étapes de la gestation sur l'immunité maternelle et sur l'accumulation des anticorps dans la glande mammaire.

ARTICLE PREMIER

Caractères de l'immunité maternelle transmise

Nous étudierons dans cet article :

A. Le degré que l'immunité maternelle doit atteindre pour être transmise.

B. La nature de cette immunité.

C. Les caractères particuliers de cette immunité.

A. DEGRÉ DE L'IMMUNITÉ MATERNELLE. — Pour être transmise, l'immunité de la mère doit être très solide. C'est là une condition absolue et générale.

Achard (1897), dans les conclusions de ses expériences sur la *transmission chez le cobaye de l'immunité vis-à-vis du B. proteus*, constate cette nécessité :

« Il faut remarquer, écrit-il, que, dans les cas négatifs que nous avons observés tout d'abord dans nos expériences, il s'agissait d'animaux n'ayant subi qu'une ou deux inoculations. Au contraire, *les cas positifs concernent les animaux soumis à des inoculations répétées* et dont le sang possédait un pouvoir agglutinant assez considérable. Il est donc vraisemblable que l'intensité du pouvoir agglutinant dans le sang maternel est la raison, ou du moins l'une des raisons, de sa transmission au fœtus. »

Les expériences d'Achard montrent encore le rapport qui existe entre le degré d'immunité de la mère et celui de l'immunité du jeune. Lorsque la mère est immunisée pendant un mois le fœtus a une faible immunité. L'immunisation de la mère vient-elle à être poursuivie pendant *trois* mois, le pouvoir agglutinant du fœtus devient « intense ».

Enfin la mère est-elle immunisée pendant trois mois et conduit-elle la grossesse à terme, le jeune donne « nettement la réaction agglutinante et la conserve pendant six semaines ».

Il en est de même pour la *transmission du pouvoir agglutinant vis-à-vis du bacille typhique*. Nous avons déjà rapporté les expériences de Courmont et Cade, établissant que, pour qu'il y ait transmission à l'enfant du pouvoir agglutinant de la mère, celui-ci ne doit pas être inférieur à 1 p. 200.

Si l'on considère l'ensemble des expériences, on voit que dans les cas positifs de :

Widal et Sicard...	le P. A. du sérum maternel	était de	1 p.	700
			à 1 p.	1.000
Castaigne.....	—	—	1 p.	200
—	—	lait	—	1 p. 600
Courmont et Cade	—	sérum	—	1 p. 200
—	—	lait	—	1 p. 30
Yourewitch.....	—	sérum	—	1 p. 640
			à 1 p.	1.000

Au contraire, dans les cas négatifs, les pouvoirs agglutinants du sérum et du lait sont beaucoup plus faibles.

Dans les cas négatifs de :

Achard et Bensaude...	le P. A. du sérum maternel	est de	1 p.	10
Thiercelin et Lenoble.	—	—	—	1 p. 6
Le 1 ^{er} cas de Castaigne	—	—	—	1 p. 20
Charrin.....	—	—	—	1 p. 50
—	—	lait	—	1 p. 30
Kassel et Mann.....	—	sérum	—	1 p. 50

Ainsi les commentaires de Courmont et Cade (1899) paraissent-ils particulièrement judicieux :

« Il semble donc, écrivent-ils, qu'il faille une assez grande élévation du pouvoir agglutinant du sang et du lait de la nourrice pour que l'on puisse constater la même propriété à un taux beaucoup moins élevé dans le sang de l'enfant. C'est là, croyons-nous, qu'il faut chercher la cause de la divergence des auteurs qui ont constaté chez l'homme, les uns des cas négatifs, les autres des cas positifs de la transmission de la substance agglutinante de la nourrice au nourrisson. »

Les mêmes constatations sont faites avec d'autres anticorps.

Reymann (1920) observe chez la chèvre le passage d'*agglutinines anti-Eberth*, *anticolibacille*, *antihématies*, uniquement lorsque le sang de la mère agglutine à un taux « particulièrement élevé ».

Avec la toxine diphtérique, le passage intégral des anti-

corps s'effectue chez l'enfant lorsque le sérum maternel a une teneur en antitoxines telle que 1 centimètre cube de ce sérum neutralise vingt doses mortelles (Kayser, 1905).

Chez le cheval, la transmission placentaire s'effectue lorsque l'immunité de la mère, au moment de l'accouchement, est telle que 1 centimètre cube de son sérum neutralise 1/2 unité anti-toxique (Ransom, cité par Behring).

La transmission digestive (colostrum et lait) s'effectue avec cinquante-huit unités immunisantes dans 1 centimètre cube de sérum maternel au moment de l'accouchement.

Avec la toxine tétanique, Nattan-Larrier, Ramon et Grasset font des constatations analogues.

Des lapines en état de gestation sont immunisées au moyen d'anatoxines tétaniques. « Elles reçoivent deux injections sous-cutanées (à dix-huit jours d'intervalle) de 1 centimètre cube chacune, d'anatoxine tétanique ayant un bon pouvoir antigène dosé par la méthode de floculation; lors de la mise bas, neuf à dix jours après la seconde injection, ces lapines ont une immunité telle qu'il suffit de 1 centimètre cube de leur sérum pour neutraliser au moins deux mille fois la dose de toxine tétanique mortelle pour le cobaye. »

Aussi, dans de telles conditions, « leurs petits présentent sensiblement la même immunité ».

De même, une mère est immunisée au cours de sa grossesse contre la toxine tétanique par des injections d'anatoxine. L'immunité obtenue est telle « que 1 centimètre cube de sérum neutralise six cents doses mortelles pour le cobaye ».

Le nouveau-né auquel cette femme donne le jour a, lui aussi, une bonne immunité, moindre pourtant que celle de sa mère. « Cependant, 1 centimètre cube de son sérum (sang du cordon) neutralise deux cents doses mortelles. »

CONCLUSION. — Quel que soit le sujet, quel que soit l'anticorps, quel que soit le mode de transmission, le passage de l'immunité à l'enfant ne s'effectue d'une manière

appréciable *que si le degré de l'immunité maternelle est élevé.*

Nous devons reconnaître que cette particularité restreint considérablement la valeur pratique de l'immunité transmise. Nous déplorons de ne pas posséder de notions plus précises sur le degré minimum des immunités transmissibles. Les immunités que toute mère à l'état de santé, possède au moment de sa grossesse sont-elles transmissibles ? Dans quelle mesure ? Des recherches intéressantes sont à poursuivre dans cette direction.

B. NATURE DE L'IMMUNITÉ MATERNELLE. — I. Transmission au jeune des immunités conférées à la mère. — A la suite de ses expériences sur la transmission du pouvoir agglutinant chez des cobayes vis-à-vis du bacille d'Eberth, Staübli (1903) écrit :

« Que l'immunité soit obtenue chez la mère activement (affection naturelle ou injection de culture) ou passivement (injection de sérum), elle est toujours susceptible d'être transmise au jeune » (Staübli, 1913).

Toutefois, la valeur de l'immunité maternelle, et partant la facilité de la transmission, est plus grande lorsque cette immunité est active.

Une chatte qui reçoit 4 centimètres cubes de culture de bacille d'Eberth (immunité active) acquiert en dix jours un pouvoir agglutinant de 1 p. 3.000.

Une autre chatte qui reçoit, en cinq injections, 50 centimètres cubes d'un sérum agglutinant à 1 p. 43.000 (immunité passive) acquiert un pouvoir agglutinant qui ne dépasse pas 1 p. 1.200 (Widal et Sicard, 1897).

La nature de l'immunité conférée à la mère n'a, sur la transmission, qu'une influence indirecte. L'immunisation active de la mère n'assure une meilleure transmission qu'en apportant une immunité plus solide.

Le seul point qui importe, c'est le degré de l'immunité maternelle.

II. *Transmission au jeune des immunités acquises par la mère à la suite d'une affection naturelle.* — A degré d'immunité égal, il ne nous a pas semblé que la transmission s'opérât plus facilement dans ce cas.

Nous devons mentionner spécialement les immunités acquises à la suite d'infections latentes. Elles sont considérables et parfaitement transmissibles. Kayser (1905) rapporte que 82 p. 100 des adultes et 60 p. 100 des enfants *n'ayant pas eu de diphtérie avérée*, reconnue cliniquement, ont des antitoxines dans leur sérum. La proportion de ces antitoxines est évidemment très variable. Toutefois, une quantité déterminée de sérum neutralise de *une et demie à dix doses de toxines mortelles* pour le cobaye.

C'est là une valeur antitoxique déjà considérable et susceptible d'être transmise à l'enfant, ainsi qu'en attestent, d'une part, l'observation clinique, d'autre part, les observations expérimentales (Ransom, rapporté par Behring).

Des faits analogues sont observés dans la rougeole. Une mère qui n'a pas eu la maladie d'une façon manifeste peut posséder une immunité solide et la transmettre à son enfant (Debré et Joannon, 1926).

Une autre question se pose au sujet de cette immunité maternelle. Est-elle mieux transmise lorsqu'elle a été conférée par une atteinte aiguë de l'infection (fièvre typhoïde, rougeole, par exemple), ou bien lorsqu'elle est déterminée par une infection chronique comme certaines formes de tuberculose ?

Nous n'avons aucune notion précise sur ce point. Nous pensons qu'il s'agit là de cas d'espèces, variables suivant les antigènes et les sujets.

CONCLUSION. — *A degré égal, la nature de l'immunité maternelle est sans importance au point de vue de sa transmission. C'est uniquement parce qu'elle est plus solide chez la mère que l'immunité active confère au jeune une résistance plus marquée.*

C. CARACTÈRES PARTICULIERS DE L'IMMUNITÉ MATERNELLE.

— I. Chez une femelle immunisée au cours d'une gestation, la faculté de transmission de l'immunité n'est pas limitée aux produits de cette gestation. La transmission peut s'effectuer à toutes les progénitures ultérieures, tant que persiste l'immunité maternelle.

II. Nous avons déjà signalé (1) que cette immunité est susceptible de se réveiller à l'occasion d'une gestation.

ARTICLE II

Quand l'immunité maternelle doit-elle
être acquise ?

L'immunité de la mère peut être acquise avant, pendant ou après la grossesse.

Nous étudierons la valeur, au point de vue de leur transmission, des immunités acquises à chacune de ces périodes.

A. TRANSMISSION DE L'IMMUNITÉ ACQUISE PAR LA MÈRE AVANT LA GESTATION. — I. *Toxines végétales*. — Ehrlich (1892), à la suite de ses expériences sur la souris, estime que, pour être transmise au jeune, l'immunité doit être acquise par la mère avant la gestation.

II. *Dans l'infection éberthienne*. — Staübli (1906) montre que chez le cobaye l'immunité acquise avant la gestation est mieux transmise que l'immunité acquise au cours de cette période.

Dans treize cas, où la mère avait déjà un pouvoir agglutinant avant la conception, son sang et celui du fœtus ont le même pouvoir agglutinant pendant la gestation.

D'autre part, une immunisation est pratiquée chez neuf autres sujets pendant la grossesse. Le rapport entre le pouvoir agglutinant du fœtus et celui de la mère varie entre 1 p. 40 et 1 p. 1. Dans un cas même, le pouvoir agglutinant du fœtus est nul.

(1) Voir l'expérience de Staübli, p. 62.

Toutefois, l'immunité ne doit pas être acquise trop tôt avant la gestation. Nous savons, en effet, que l'immunité décroît progressivement à partir du moment où elle est obtenue. Or, pour être transmise au jeune, il faut qu'elle soit suffisante au moment où le jeune est à même de la recevoir. C'est ainsi que Kassel et Mann (1899) n'ont constaté aucune transmission du pouvoir agglutinant chez des femmes ayant contracté une fièvre typhoïde quatorze mois, quinze ans et vingt et un ans avant leur grossesse. (Leur pouvoir agglutinant au moment de l'accouchement n'était jamais supérieur à p. 50).

B. TRANSMISSION DE L'IMMUNITÉ ACQUISE PAR LA MÈRE PENDANT LA GESTATION. — I. Dans le tétanos. — Une chèvre immunisée à la fin de la gestation transmet son immunité au jeune (Brieger et Ehrlich, 1893).

II. Dans la clavelée. — Burckardt (1879) estime que l'immunité acquise par la mère, même à la fin de la grossesse, peut être transmise.

Il cite l'exemple d'un troupeau de brebis immunisées vis-à-vis de la clavelée six semaines avant le part. Les agneaux sont clavelisés quatre à six semaines après. Aucun ne présente l'évolution de la maladie. Des pustules apparaissent seulement chez quelques-uns.

III. Dans le charbon symptomatique. — Arloing, Cornevin et Thomas (1880) montrent que, chez les bovidés, l'immunité peut être acquise par la mère aussi bien pendant la gestation (premier mois) que trois mois et demi avant celle-ci. L'immunité du jeune est aussi solide dans le premier cas que dans le second.

IV. Dans l'infection éberthienne. — 1° *Chez l'homme :* En ce qui concerne la transmission de l'immunité ou des anticorps, le moment de la grossesse où survient l'infection a une grande importance.

On ne constate pas de transmission des agglutinines lorsque la mère contracte la maladie, soit trop tôt (avant

quatre mois et demi [Estienne]; avant trois mois [Charrier et Appert]); soit *trop tard* (vingt et un jours avant l'accouchement [Kassel et Mann, 1898]).

Dans le cas rapporté par Mossé et Daunic (1897), c'est au sixième mois de la grossesse que la femme contracte sa fièvre typhoïde. Une agglutination nette du B. d'Eberth par le sang de l'enfant est constaté vingt-quatre et trente-trois jours après l'accouchement.

Dans le cas de Schumacher (1901), la mère est au huitième mois et demi de sa grossesse lorsqu'elle présente sa fièvre typhoïde. Cet auteur déclare que : *a*) si la maladie est contractée pendant les premiers mois de la grossesse, la transmission ne se produit pas; *b*) par contre, lorsque la maladie survient dans *les dernières semaines*, le sérum du nouveau-né est toujours agglutinant.

2° *Chez l'animal* : Widal et Sicard (1896) constatent la présence d'agglutinines chez de jeunes lapins nés d'une mère immunisée vis-à-vis du B. d'Eberth *six jours avant le part*.

Yourewitch (1903) constate la présence d'agglutinines dans le sang de fœtus de cobayes dont les mères avaient reçu dix à douze jours auparavant, *dans le dernier tiers de leur grossesse*, des cultures de bacille typhique.

Staübli (1903) étudie également la transmission des agglutinines typhiques sur quinze portées de cobayes issus de mères hautement immunisées. Dans ses conclusions, il déclare que :

1° La transmission des agglutinines obtenues activement chez la mère ne s'opère qu'à condition que les injections soient commencées au moins *quatorze jours avant la naissance*;

2° Plus l'intervalle entre la première injection (d'antigène) et l'accouchement est considérable, plus le taux d'agglutination du sérum fœtal se rapproche de celui de la mère, jusqu'à lui devenir égal.

Ces conclusions sont tirées d'une série d'expériences que nous avons partiellement rapportées.

Ces expériences montrent en outre que :

La mère ne transmet d'anticorps au jeune par voie placentaire qu'au moins huit jours après qu'elle a reçu une injection vaccinnante (immunité active).

Au contraire, si elle reçoit une immunité passive (injection de sérum), c'est quarante heures après l'injection que des agglutinines sont déjà décelables dans son sérum et transmissibles au jeune.

V. *Transmission du pouvoir hémolytique.* — Famulener établit que, chez la chèvre, le pouvoir hémolytique n'est transmis que s'il est acquis pendant la gestation :

« C'est lorsque l'immunisation est réalisée pendant la gestation que le colostrum contient la plus grande quantité d'hémolysines. Cette teneur est souvent plus élevée que celle du sérum maternel au moment de l'accouchement. »

Toutefois, l'immunité ne doit pas être acquise trop tard par la mère.

Nattan-Larrier, Ramon et Grasset (1925) montrent que « des lapines qui reçoivent 30 centimètres cubes d'anatoxine tétanique dans les veines *deux jours* avant la mise bas ne transmettent aucune immunité à leur progéniture ».

C. TRANSMISSION DE L'IMMUNITÉ ACQUISE PAR LA MÈRE APRÈS LA GESTATION. — I. *La mère reçoit une immunité passive.* — Ehrlich montre qu'une immunité passive vis-à-vis du tétanos conférée à des souris dans les *dix jours* qui suivent l'accouchement est entièrement transmise aux nourrissons.

II. *La mère reçoit une immunité active.* — Famulener (1912) montre que l'immunité vis-à-vis d'un sang hétérogène (mouton) conférée à une chèvre pendant la gestation n'est pas transmise aux nourrissons.

« Les mères immunisées activement contre les hématies de mouton aussitôt après la naissance de leurs jeunes ne transmettent pas d'immunité appréciable. »

Donc, après l'accouchement, la mère n'est capable de transmettre qu'une immunité passive.

Conclusion

1° L'immunité conférée à la mère *avant la gestation* est susceptible d'être transmise, à condition d'être suffisante au moment où le jeune peut la recevoir (au cours de la gestation ou au moment de l'accouchement). L'expérience montre que les immunités acquises avant la gestation sont rarement encore assez élevées au moment où le jeune peut les utiliser;

2° L'immunité conférée ou acquise *au cours de la gestation* est la mieux transmise.

Quel est le moment optimum pour cette transmission ? Il semble que l'immunisation ne doive être ni trop précoce (premiers mois), ni trop tardive (dernière semaine).

Mais il y a, à ce sujet, de grandes variations suivant les individus et les antigènes, et surtout *le degré et la nature* de l'immunité de la mère;

3° *Des immunités conférées à la mère après l'accouchement, seules les immunités passives sont transmises*, à la condition d'être réalisées dans la première semaine (les anticorps sont ainsi transmis directement, et *immédiatement*, au jeune). Au contraire, quand c'est une *immunité active* qui est conférée à la mère, le jeune n'est plus « réceptif » au moment où la mère commence à élaborer des anticorps.

En somme, le moment où la mère contracte son immunité n'a qu'une importance toute relative. Il n'est à considérer que dans la mesure où il modifie le degré d'immunité que la mère possède au moment où le jeune est « réceptif ».

ARTICLE III

Influence des étapes de la gestation sur l'immunité maternelle.

INFLUENCE DES ÉTAPES DE LA GESTATION SUR L'IMMUNITÉ MATERNELLE; ROLE DE LA GLANDE MAMMAIRE. — L'influence de l'accouchement sur la teneur en anticorps du colostrum

et du lait est signalée chez la jument par Dzierzowski (1901) à propos de l'antitoxine diphtérique. Cet auteur voit la teneur du colostrum atteindre, au moment de l'accouchement, trois mille unités antitoxiques, alors que le sérum sanguin ne possède, au même moment, qu'une teneur de trois cents unités.

En 1903, Staübli, chez le cobaye immunisé vis-à-vis du bacille d'Eberth, constate qu'au moment de la naissance, la teneur du lait en agglutinines peut dépasser celle du sérum. Au cours de ses expériences, Staübli a remarqué un fait plus intéressant encore. Il a vu l'immunité acquise par une mère au cours d'une première gestation se renforcer *spontanément* au cours d'une deuxième gestation, et les anticorps élaborés être « déchargés » dans le colostrum au moment de cet accouchement.

Rappelons brièvement cette curieuse observation :

Le cobaye met bas *une première fois* le 23 août.

A cette date, le P. A. de son sérum égale.....	1 p. 16.000
— — — — — colostrum égale.....	1 p. 16.000

Le 28 septembre ces chiffres sont tombés, pour le sérum, à 1 p. 2.000; pour le lait, à 1 p. 600.

Le cobaye ne reçoit plus aucune inoculation.

Le 3 décembre, il met bas *une deuxième fois*.

Son sérum agglutine à.....	1 p. 400
----------------------------	----------

Son colostrum agglutine à.....	1 p. 12.800
--------------------------------	-------------

Le 5 décembre :

Le sérum agglutine toujours à.....	1 p. 400
------------------------------------	----------

Le colostrum n'agglutine plus qu'à.....	1 p. 800
---	----------

Chez une femme atteinte de fièvre typhoïde, Staübli (1906) fait des constatations analogues :

Le 30 janvier, le P. A. est de.....	1 p. 100
-------------------------------------	----------

Le 25 février (jour de l'accouchement), il est de..	1 p. 200
---	----------

Ces résultats sont confirmés par de nouvelles expériences chez l'animal (1).

(1) L'auteur n'indique pas l'animal dont il s'agit. Ses expériences antérieures portaient sur des cobayes.

Le lendemain de l'accouchement, un sérum agglutine à 1 p. 200 et le colostrum du même sujet à 1 p. 6.400. Quatre jours après, ces chiffres sont tombés à 1 p. 200 pour le sérum et pour le colostrum.

L'auteur insiste sur cette propriété très particulière de l'organisme qui est capable d'augmenter la teneur du sérum en anticorps « en dehors de l'introduction de toute bactérie et sous l'influence d'une toute autre excitation ».

Et il rappelle que l'augmentation du pouvoir agglutinant peut être produite par des substances dépourvues de toute spécificité telles que l'hétol (Dieudonné, 1905) et la pilocarpine (Rostoski, 1905).

Enfin, il estime que « la glande mammaire joue un rôle actif dans la production des anticorps ».

*

**

RÔLE DE LA GLANDE MAMMAIRE. — Il est mis en évidence par de nombreux auteurs (1).

Widal et Sicard (1897) constatent que le pouvoir agglutinant du lait de cobayes immunisés vis-à-vis du bacille d'Eberth « semblait manquer parfois, *surtout après une tétée un peu abondante* ».

Ikeda (1924) conclut de ses expériences « qu'il y a une accumulation dans la mamelle des antitoxines diphtériques sécrétées par cette glande ».

*

**

INFLUENCE DE L'ACCOUCHEMENT SUR L'IMMUNITÉ MATERNELLE. — Howel et Eby (1910) étudient l'évolution de cette immunité. Ils constatent que :

1° *Les hémolysines* du sang humain et du sang de mouton contenus dans le sang de la mère (lapine) diminuent après le part;

2° *Les anticorps fixateurs du complément* disparaissent presque complètement après le part.

(1) Voir note p. 92.

Avec le *Streptococcus viridens*, ils ne reparaissent plus.
Avec le *méningocoque*, ils augmentent légèrement pour diminuer ensuite.

Avec le pneumocoque, ils augmentent après le part.

Avec le bacille d'Eberth, la diminution n'est pas immédiate, mais elle se produit au bout d'une semaine,

3° Les *agglutinines* du méningocoque diminuent progressivement après le part.

Celles du bacille typhique restent à un taux constant jusqu'au vingt et unième jour, mais le vingt-sixième jour elles ont disparu.

4° Les *Opsonines* typhiques diminuent brusquement après le part. Leur taux tombe de 640 à 20, mais il remonte le huitième jour (40) et le trente-deuxième jour il est encore le même.

A son tour, Famulener (1912), chez une chèvre immunisée vis-à-vis des hématies de mouton, constate que le pouvoir hémolytique du sérum, qui était de 1 p. 1.000 quinze jours avant l'accouchement, tombe, au moment de ce dernier, à 1 p. 200—1 p. 250. De plus, les anticorps hémolytiques disparaissent rapidement du lait dès la première tétée.

Reymann (1920), à propos de la transmission de l'anti-trypsine chez la chèvre, constate que, chez les mères, la teneur en anticorps s'élève avant la mise bas.

Après l'accouchement, cette teneur diminue assez vite dans certains cas; dans d'autres, au contraire, elle se maintient constante (les examens sont poursuivis pendant plus d'un mois).

Conclusion

L'influence de la gestation et de l'accouchement sur la teneur en anticorps du sang et du lait est évidente.

Pendant la gestation, il se produit dans la mamelle une accumulation d'anticorps qui, au moment de l'accouche-

ment, sont rapidement éliminés, à doses massives, avec le colostrum.

Nous pensons qu'il faut voir dans ce fait une nouvelle manifestation de l'influence de l'état de gestation sur l'ensemble de l'organisme. Le début de la gravidité détermine la congestion des glandes mammaires et une sécrétion colostrale. Est-il invraisemblable d'admettre que cet état amène, dans la glande déjà entrée en activité, l'accumulation des anticorps circulants ? Quant au passage de ces substances dans le colostrum sécrété, ce n'est là qu'un phénomène analogue aux « décharges » minérales qui caractérisent la « crise » des maladies infectieuses. La glande mammaire n'est-elle pas aussi capable que le rein de réaliser un phénomène de cet ordre ?

CHAPITRE II

L'immunité transmise chez l'enfant

ARTICLE PREMIER

Moment d'apparition de l'immunité chez l'enfant

La rapidité du passage de l'immunité de la mère à l'enfant semble être fonction :

1° *Du vecteur des anticorps* : Nous avons déjà assez insisté sur la rapidité du passage chez le jeune des anticorps apportés par le *colostrum*;

2° *De la nature de l'immunité conférée à la mère* : En effet, si la mère reçoit une immunité passive (injection de sérum), on conçoit que les anticorps apparaissent beaucoup plus vite chez le jeune que si elle reçoit une immunité active (injection de virus). Nous n'en voulons pour preuve que les résultats suivants obtenus au cours de recherches sur la transmission du pouvoir agglutinant vis-à-vis du bacille d'Eberth.

Une immunité active est conférée à la mère : Dieulafoy, Widal et Sicard (1896) « retrouvent la propriété agglutinante » vis-à-vis du bacille d'Eberth, « au moment de la naissance, dans le sang du cœur des petits d'une lapine inoculée (culture) depuis six jours (immunité active) ».

Yourewitch (1903) signale la présence d'agglutinines dans le sang de fœtus de cobaye dix à douze jours après que la mère a reçu des injections de bacilles typhiques (immunité active).

Une immunité passive est conférée à la mère : Widal et Sicard (1897) constatent que le sang de jeunes souris est déjà agglutinatif *trois jours* après le début de l'immunisation de la mère (1 centimètre cube et demi de *sérum* en deux fois, immunité passive).

ARTICLE II

Degré de l'immunité transmise à l'enfant

A. IMMUNITÉ VIS-A-VIS DES DIVERS ANTIGÈNES. —

I. *Toxines végétales.* — *Chez la souris*, le degré de l'immunité vis-à-vis de la ricine, de la robine et de l'abrine est fonction de la durée de l'allaitement. Elle augmente progressivement du premier au vingt et unième jour, c'est-à-dire jusqu'à la fin de la période normale d'allaitement où elle est représentée par une résistance à *quarante doses mortelles* (Ehrlich, 1893).

II. *Toxine tétanique.* — *Chez la souris*, le degré de l'immunité vis-à-vis de la toxine tétanique est aussi fonction de l'allaitement. Une résistance à *onze à quarante doses mortelles* est ainsi conférée (Ehrlich, rapporté par Vailard, 1896).

« De même, *des cobayes* âgés de trois à quinze jours, nés de mères immunisées vis-à-vis de la toxine tétanique, supportent des doses de toxine *deux cents à quatre cents fois supérieures à la dose mortelle*. Mais, si accusée que soit cette immunité, elle paraît manifestement inférieure à celle du générateur. »

Chez le lapin, les jeunes nés de mère immunisée par l'anatoxine ont, « le jour même de leur naissance, sensiblement la même immunité que leur mère (1 centimètre cube de leur sérum neutralise *plus de deux mille doses mortelles* de toxine pour le cobaye) (Nattan-Larrier, Ramon et Grasset, 1925).

III. *Toxine diphtérique.* — *Chez un poulain*, nourri par sa mère hautement immunisée (cinquante-huit unités

immunisantes dans 1 centimètre cube de sérum le jour de l'accouchement), le quatrième jour, un dixième d'unité immunisante est décelé dans le sang. Ce pouvoir antitoxique croît ensuite rapidement. Le douzième jour après la naissance, il atteint *cinq unités immunisantes*. Il diminue à partir de ce moment (Ikeda, 1924).

IV. *Charbon symptomatique*. — Arloing, Cornevin et Thomas (1880) immunisent *des génisses* pleines contre le charbon bactérien. « Les cinq veaux issus de ces génisses sont inoculés de douze à quinze jours après leur naissance avec du virus « très actif ». Aucun d'eux n'en ressentit d'effet grave. L'action locale du virus a été nulle; l'action générale insignifiante. »

Le fait que les jeunes ont été éprouvés le douzième jour et le quinzième jour ne manque pas d'intérêt. Mais il est regrettable que l'épreuve n'ait pas été faite également à la naissance. Cette épreuve aurait montré si la résistance avait augmenté ou diminué à partir de la naissance, et si cette immunité était d'origine placentaire ou digestive.

V. *Bacille d'Eberth*. — Chez un enfant né à terme d'une femme ayant contracté la fièvre typhoïde au sixième mois, Mossé et Daunic (1897) constatent que :

Une goutte de sérum produit l'agglutination en une ou deux minutes. De plus, si une « goutte de ce sérum est ajoutée à dix fois son volume d'un bouillon fraîchement ensemencé avec une culture de bacille d'Eberth, âgée de cinq jours, le mélange, porté à l'étuve à 37 degrés, reste stérile, tandis que la culture se développe dans un tube témoin.

VI. *Pouvoir hémolytique*. — Le degré du pouvoir hémolytique transmis peut être considérable. Bien que de nature passive, l'immunité est aussi solide qu'une immunité active. Famulener (1912) écrit à ce sujet : « Des animaux jeunes ne présentent pas, à la suite d'injections sous-cutanées d'hématies étrangères (mouton), un pouvoir hémolytique

plus grand que celui qu'ils acquièrent en absorbant le colostrum et le lait maternel. »

VII. *Venin de serpent.* — Famulener rapporte les travaux de Fraser qui immunise une chatte contre un venin de serpent.

Le cinquantième jour après la naissance, des petits de cette chatte reçoivent deux doses mortelles de venin. Ils présentent quelques très faibles symptômes d'empoisonnement et guérissent.

Le soixante-neuvième jour, les autres petits de la même portée sont éprouvés avec le même venin. Il faut trois doses mortelles pour déterminer la mort.

B. DEGRÉ DE L'IMMUNITÉ TRANSMISE AUX PRODUITS D'UNE MÊME PORTÉE. — « *L'immunité n'est pas toujours égale* chz les animaux d'une même portée; elle peut même faire défaut chez un ou plusieurs d'entre eux. Charrin et Gley ont signalé le fait. Nous l'avons plusieurs fois constaté chez les descendants de mères immunisées contre le tétanos et le charbon. » (Vaillard, 1896.)

Widal et Sicard (1897), observant la portée d'une souris immunisée vis-à-vis du bacille d'Eberth, constatent que le *pouvoir agglutinant des jeunes, titré le vingtième jour, est variable* d'un animal à l'autre. Il est de 1 p. 100 chez l'un, 1 p. 250 chez un autre, 1 p. 200 chez un troisième.

Staübli (1903), sur une portée de cobayes immunisés également vis-à-vis de l'Eberth, fait, le jour de la naissance, des constatations inverses. *Tous les jeunes ont le même pouvoir agglutinant.*

Comment expliquer ces divergences ?

1° Il s'agit dans un cas de souris, dans les autres de cobayes.

2° Dans le cas de Widal et Sicard, le pouvoir agglutinant a été titré le vingtième jour. Dans celui de Staübli, le titrage a été effectué le jour de la naissance. Ne peut-on admettre que les jeunes ont, à la naissance, le même pou-

voir agglutinant, et qu'ils le perdent inégalement dans les vingt jours suivants ?

C. IMMUNITÉ DE DEUXIÈME GÉNÉRATION. — Elle est exceptionnelle pour l'immunité transmise (alors qu'elle est la règle dans l'immunité maternelle).

C'est en vain qu'Ehrlich essaie de la réaliser pour le tétanos chez la souris.

Vaillard (1896) l'observe une seule fois, pour le tétanos, chez le cobaye. Elle était d'ailleurs considérable (résistance à six doses mortelles).

D. RAPPORT ENTRE L'IMMUNITÉ DE LA MÈRE ET CELLE DE L'ENFANT. — L'étude synthétique de toutes nos observations et des trois tableaux relatifs aux transmissions par les trois modes (placenta(1), lait et colostrum)(2) montrent que les rapports entre l'immunité du jeune et celle de la mère sont essentiellement variables. Ils sont de trois types :

I. L'immunité du jeune est inférieure à celle de la mère;

II. L'immunité du jeune est égale à celle de la mère;

III. L'immunité du jeune est supérieure à celle de la mère.

I. *L'immunité du jeune est inférieure à celle de la mère.*
— La majorité des cas est de ce type. Les rapports de l'immunité du jeune à celle de la mère que nous avons pu établir sont :

1° Dans les transmissions placentaires : $1/3$ à $1/30$; $1/5$;

2° Dans les transmissions digestives :

a) Par le lait : $1/25$, $1/24$, $1/20$, $1/5$ à $1/2$;

b) Par le colostrum : $1/15$, $1/11,6$;

II. *L'immunité du jeune égale celle de la mère.* —
1° Transmission placentaire : a) Transmission d'immunité vis-à-vis du tétanos chez le lapin (Nattan-Larrier, Ramon et Grasset);

(1) Voir p. 54.

(2) Voir p. 99.

b) Transmission du pouvoir agglutinant vis-à-vis du B. d'Eberth chez le cobaye (Staübli);

c) Transmission des anticorps tuberculeux chez l'homme (Debré et Lelong).

2° Transmission digestive : Transmission d'un état réfractaire vis-à-vis du tétanos chez la souris immunisée par des injections de sérum (Ehrlich).

III. *Immunité du jeune supérieure à celle de la mère.* —

1° Transmission placentaire : a) Transmission de l'anti-trypsi-ne, anti-saponine, staphylo-antily-sine, vibrio-antily-sine chez la chèvre (Reymann);

b) Transmission des anticorps tuberculeux chez l'enfant (Debré et Lelong).

2° Transmission digestive : Transmission par le colostrum des hémolysines chez la chèvre (Famulener).

Conclusion

1° Le degré de l'immunité transmise est très variable. Il peut être considérable et représenter un véritable état réfractaire (telles les résistances à 200 et 400 doses mortelles que nous avons rapportées).

Nous avons suffisamment analysé les facteurs si divers qui conditionnent la transmission de l'immunité pour ne pas être surpris de ces variations. Dans l'ensemble, *le degré de l'immunité du jeune est fonction de l'immunité maternelle*. Nous tenons surtout à signaler le degré élevé que peut atteindre l'immunité transmise. Les résultats obtenus par Nattan-Larrier, Ramon et Grasset dans le tétanos en constituent le plus bel exemple pratique réalisé jusqu'à ce jour. Mais les antitoxines tétaniques ne sont pas les seuls anticorps dont la transmission soit réalisable. Et nous pouvons espérer que d'autres transmissions d'états réfractaires pourront être obtenues, tant chez l'homme que chez l'animal;

2° Quel que soit le mode de transmission, l'immunité du jeune est, dans la grande majorité des cas, inférieure à celle de la mère;

3° Lorsque l'immunité du jeune se montre supérieure à celle de la mère, la transmission s'opère aussi bien par voie digestive que par voie placentaire.

Remarquons que lorsque cette transmission s'opère par voie digestive, c'est le colostrum qui a été servi de vecteur;

4° Quant aux grandes variations que présente le rapport entre l'immunité de la mère et celle du jeune, on ne saurait s'en étonner. Ce rapport doit être considéré comme « l'indice de transmission ». Plus il est faible, c'est-à-dire plus l'immunité du jeune se rapproche de celle de la mère, plus la transmission peut être considérée comme parfaite.

Il est de nombreux facteurs qui conditionnent cette transmission et que nous avons déjà envisagés. Ce sont : la nature des antigènes, les sujets d'expériences, l'immunité de la mère, les anticorps recherchés, etc., etc.

ARTICLE III

Durée de l'immunité transmise à l'enfant

Nous devons envisager ici la durée des immunités transmises vis-à-vis des divers antigènes.

A. TOXINES. — I. *Toxines végétales*. — Les immunités transmises à la souris par l'allaitement sont encore solides à la fin de la quatrième semaine (Ehrlich, 1892). Très intense au cours des premiers mois, cette immunité décline ensuite progressivement, pour disparaître du *troisième au quatrième mois*. Il est rare de la trouver encore après ce délai. Pour Vaillard (1896), la durée de cette immunité, chez la souris, n'excède pas trois mois.

II. *Toxine tétanique*. — A la suite de ces mêmes études, Vaillard s'est encore demandé si « la vaccination de la mère au cours de la gestation ne rendrait pas plus persistante l'immunité du rejeton. Sur deux lapins vaccinés

dans ces conditions contre le tétanos, il nous a été permis, écrit-il, de constater que l'immunité des jeunes n'était guère plus durable. Elle prenait fin du *troisième au cinquième mois* ».

Chez l'enfant, l'immunité transmise au cours de la grossesse par une mère immunisée (par l'anatoxine) peut, lorsqu'elle atteint un certain degré à la naissance, durer au moins *deux mois* (Nattan-Larrier, Ramon et Grasset).

III. *Toxine diphtérique.* — Un poulain né d'une mère immunisée présente dans son sérum :

Le jour de sa naissance.	0	u.	immunisante	par	c.	c.
Le quatrième jour.....	1/10	u.	—	—	—	—
Le douzième jour.....	5	u.	—	—	—	—
Le quatrième mois.....	1/4	u.	—	—	—	—

Chez l'homme : « L'étude de la réaction de Schick au cours de la première année montre que le pourcentage des réactions positives est d'abord très faible (7 à 15 p. 100); il augmente très rapidement pendant les trois ou quatre premiers mois et, à partir du *sixième mois*, on obtient une forte proportion de résultats positifs (de 45 à 90 p. 100 vers la fin de la première année). » (Debré et Joannon.)

B. VIRUS FILTRANTS. — I. *Vaccine.* — Nous ne ferons que rappeler ici les expériences de Camus (1920) établissant que l'état réfractaire des nourrissons en général vis-à-vis de la vaccine (enfants de mères vaccinées et non vaccinées) est surtout marqué entre zéro et trois mois (24 p. 100 d'inoculations négatives); cette immunité diminue ensuite très vite (92,6 p. 100 d'inoculations positives entre trois et six mois, 95,5 p. 100 au-dessus de six mois).

II. *Clavelée.* — Burckardt (1879) constate que l'état réfractaire transmis au jeune par la mère immunisée persiste encore *au bout de six semaines*.

Vaillard (1896) rapporte les expériences dues à Rickert (1879) :

Les agneaux nés de mère vaccinée pendant la gestation se

montrèrent réfractaires à l'âge de trente ou quarante jours; éprouvés trois ans plus tard, tous contractèrent la clavelée, tandis que des agneaux de même âge, issus de mères normales mais vaccinés après la naissance, conservaient encore leur résistance après le même laps de temps.

III. *Rougeole*. — Debré et Joannon (1925) écrivent à ce sujet : « Chez un enfant né d'une mère antérieurement atteinte de rougeole, l'immunité est strictement absolue pendant les deux premiers mois de la vie; elle est pratiquement absolue pendant les trois premiers, mais elle devient relative au cours des quatrième et cinquième mois, et, du sixième au huitième mois, elle est nulle ou faible. Cette immunité, très forte pendant les deux à trois premiers mois de la vie, ne cesse pas ensuite brusquement, mais diminue graduellement au cours du deuxième trimestre (1) au point que, si une infection morbilleuse devient possible, elle est généralement très légère. La bénignité de ces cas est admise par Weill, Pirquet, Hermann... Il semble que la mortalité relativement faible du deuxième trimestre puisse correspondre à la persistance d'un certain degré d'immunité. Que celle-ci protège les enfants en leur évitant la rougeole ou en rendant celle-ci moins grave, le résultat est le même. Mais ce sont les constatations cliniques qui nous fournissent une preuve directe et plus décisive. Tout d'abord la période d'incubation de la rougeole est souvent prolongée chez les enfants dont l'âge va de quatre à huit mois, et elle dépasse chez nombre d'entre eux les délais habituellement si rigoureux... En outre, la fièvre, les symptômes généraux sont souvent moins marqués, l'éruption, les catarrhes moins accentués. »

C. BACILLES. — I. *Charbon bactérien*. — Chez le lapin, l'immunité transmise est très prononcée au cours des deux premiers mois. Elle décline ensuite pour disparaître du troisième au quatrième mois. Il est rare de la trouver après ce délai (Vaillard, 1896). Lorsque l'immunité vient à être

(1) Ce sont bien là les caractères de l'immunité transmise.

renforcée par une inoculation d'épreuve, elle n'en disparaît pas moins du quatrième au cinquième mois.

II. *Charbon symptomatique*. — Nous avons déjà vu que l'immunité transmise à cinq veaux par leurs mères immunisées pendant la gestation est encore complète le quinzième jour (Arloing, Cornevin et Thomas, 1880).

III. *B. proteus*. — Un cobaye, né d'une mère hautement immunisée vis-à-vis du *B. proteus*, conserve, dans son sang, un pouvoir agglutinant très net pendant *trois à six semaines* (Achard, 1897).

IV. *Bacille d'Eberth*. — Widal et Sicard (1897) montrent que la diminution du pouvoir agglutinant de l'enfant est rapide :

Le 13 ^e jour, on a : P. A. de la mère.....	1 p.	1.000
— — — de l'enfant.....	1 p.	500 (env.)
Le 18 ^e jour, on a : P. A. de la mère.....	1 p.	800
— — — de l'enfant.....	1 p.	250
L'enfant est séparé de la mère :		
Le 21 ^e jour, on a : P. A. de l'enfant.....	1 p.	100
Le 29 ^e — — — — —		0

Le pouvoir agglutinant a donc persisté pendant vingt jours environ. Or, l'enfant a été séparé de sa mère le dix-huitième jour. Son pouvoir agglutinant aurait peut-être persisté plus longtemps s'il avait continué à téter sa mère.

Chez un enfant né à terme d'une mère ayant contracté la fièvre typhoïde au sixième mois de la grossesse, Mossé et Daunic (1897) constatent que le sérum est encore doué d'un pouvoir agglutinant très net trente-trois jours après la naissance.

Schumacher (1901) trouve que les agglutinines typhiques ont disparu au bout de trois mois dans le sérum du nouveau-né.

Howel et Eby (1910) montrent que, chez le lapin, le pouvoir agglutinant n'est tombé à 0 que le trente-troisième jour.

Yourewitch (1903) constate que le taux d'agglutination du sérum de cobayes nés de mères hautement immunisées vis-à-vis du bacille d'Eberth tombe très vite dans les jours qui suivent l'accouchement, que l'immunité maternelle ait été obtenue activement (injection de culture) ou passivement (injection de sérum).

V. *Vibrion avicide*. — Vaillard (1896) constate que l'immunité transmise par voie placentaire chez le cobaye, vis-à-vis de ce germe, se comporte dans le temps comme l'immunité transmise vis-à-vis des toxines végétales chez la souris (durée de trois mois).

VI. *Bacille de Koch*. — Debré et Lelong (1925) constatent la disparition constante et rapide des anticorps tuberculeux du sang des nouveau-nés dans les trois mois qui suivent leur naissance.

« Si le passage des anticorps est un fait certain, écrivent-ils, nos observations montrent qu'au delà du troisième mois la réaction est toujours négative. Cette disparition constante des anticorps se fait suivant un rythme que l'on peut fixer : leur quantité décroît progressivement et rapidement pendant les huit premières semaines, pour devenir nulle vers la fin du troisième mois au plus tard.

« La disparition des anticorps après la naissance est *un processus fatal, qui n'est modifié par aucune des conditions survenant après la naissance* : en particulier, l'éclosion ultérieure d'une tuberculose acquise ne l'influence en aucune manière. »

Debré et Lelong établissent encore, en 1924, que, chez un enfant qui a reçu de sa mère des anticorps tuberculeux, « l'éclosion de la tuberculose acquise et l'apparition de la cuti-réaction tuberculinique n'empêchent pas la disparition automatique des anticorps maternels (1)... vers le troisième mois.

(1) Cette recherche est effectuée par la réaction de Bordet-Gengou, avec l'antigène de Nègre et Boquet, selon la méthode de Calmette et Massol.

« De plus, quand la tuberculose acquise apparaît après la disparition de ces anticorps transmis, elle n'est pas suivie immédiatement de l'élaboration d'anticorps nouveaux; ceux-ci ne sont décelables que tardivement, exceptionnellement avant l'âge de dix-huit mois, et seulement en faible quantité. »

Debré et Lelong « pratiquent la réaction de Bordet-Gengou sur quarante-huit enfants à cuti-réaction tuberculinique positive, âgés de deux mois à quatre ans »... « Cette réaction est, après le troisième mois, négative dans la presque totalité des cas, comme chez les enfants qui n'ont pas été contaminés. »

Quelle est la valeur des anticorps tuberculeux ainsi transmis ? Il semble qu'elle soit peu considérable. Pendant les trois mois où ils persistent dans le sérum des nourrissons, — cas les plus favorables — ils ne confèrent pas à celui-ci la moindre immunité. On sait qu'un enfant né d'une mère tuberculeuse, s'il est laissé en contact avec sa mère, même moins de trois mois, est fatalement contaminé, qu'il ait reçu des anticorps ou qu'il n'en ait pas reçu.

D. ANTIGÈNES DIVERS. — Howel et Eby (1920) étudient chez le jeune lapin les variations des immunités transmises vis-à-vis de toute une série d'antigènes dans les jours qui suivent la naissance. Ils constatent que :

1° *Les hémolysines* du sang humain et du sang de mouton ne se trouvent plus dans le sang des jeunes qu'en faible quantité à la fin de la sixième semaine; elles ont disparu à la fin de la onzième semaine;

2° *Les sensibilisatrices* persistent moins de quinze jours pour le bacille typhique, trente-trois jours au moins pour le méningocoque.

3° *Pour les agglutinines typhiques*, le taux est encore de 1 p. 80 à 1 p. 10 (suivant les sujets) le vingt-sixième jour. Il est tombé à zéro le trente-deuxième jour.

Pour les agglutinines *méningococciques*, le taux est de

1 p. 160 le vingt-troisième jour. Il oscille entre 1 p. 50 et 0 le trente-troisième jour;

4° *Les opsonines typhiques* persistent au même taux faible (1 p. 10 à 1 p. 40) du premier au vingtième jour. Le trente-deuxième jour, il oscille encore entre 1 p. 10 et 1 p. 20.

Reymann (1920), étudiant chez la chèvre la transmission de l'*antitrypsine*, constate qu'au moment de la naissance la quantité d'anticorps chez le nouveau-né (215 unités par centimètre cube) est plus forte que dans le sang maternel (114 unités par centimètre cube); cette quantité décroît ensuite progressivement.

Toutefois, cette diminution, si l'on tient compte de l'augmentation du poids, représente une élévation, ou bien un état stationnaire, ou bien encore, dans un petit nombre de cas, une diminution de concentration (les examens ont été poursuivis pendant plus d'un mois après la naissance).

Ce même auteur, à propos de la transmission de l'*antisaponine*, écrit : « Chez des chevreaux, les chiffres (du taux des anticorps) s'élèvent immédiatement après la naissance au point de marquer une teneur plus considérable que ceux de la mère... Ensuite, ils retombent, le plus souvent, pour remonter après un certain temps dans quelques cas. Les titrages établis d'après l'augmentation de poids accusent un accroissement total de la teneur du sang en antisaponine. »

Dans la transmission des *agglutinines* (vis-à-vis de bacilles d'Eberth, coli, globules rouges de lapin et de chèvre), Reymann constate que les taux de ces anticorps dans le sang des nouveau-nés diminuent rapidement jusqu'à devenir inappréciable. Mais « à l'âge de deux à quatre mois, le sang des chevreaux contient de nouveau de l'agglutinine, phénomène qui s'explique probablement comme une conséquence de l'immunisation par la voie intestinale ».

Les mêmes constatations sont faites dans la transmission de la *staphylo-antily sine*. « Le taux des anticorps chez les chevreaux s'élève assez rapidement immédiatement après la naissance, pour retomber au bout de quelques jours et se maintenir ensuite dans le voisinage de ce dernier niveau; dans plusieurs cas, il présentait, un mois après, une montée secondaire » que l'auteur attribue à la transmission par le lait.

Conclusion

Nous avons résumé dans ce tableau ci-dessous toutes les indications précises que nous avons pu recueillir sur la durée de l'immunité transmise. Elles permettent de constater que :

1° Les immunités transmises sont transitoires.

a) Les états réfractaires ne persistent pas au delà du cent quatre-vingtième jour (diphtérie);

b) Les anticorps ne sont plus décelables au delà du deux cent quarantième jour (rougeole);

2° La durée de l'immunité transmise varie dans des limites peu considérables. En effet :

a) La durée moyenne des états réfractaires est de quatre-vingt-quinze jours;

b) La durée moyenne des anticorps est de soixante-huit jours.

Cette durée relativement courte des immunités transmises ne diminue pas leur importance.

Tout d'abord, il n'est pas indifférent qu'un nouveau-né soit protégé, ne serait-ce que pendant trois à six mois. Mais cette immunité a un autre intérêt. Debré et Joannon font, à propos de la rougeole, cette remarque capitale : « La courte période d'immunité passive qui suit la naissance représente la seule période de la vie, où l'organisme puisse impunément rencontrer le germe de la rougeole. Passé ce temps, lors du premier contact, le sujet contractera la maladie. Or, il semble que dans certains cas la pénétration du virus morbilleux, pendant cette phase éphémère d'immunité, permette une véritable vaccination. »

C'est ainsi qu'en médecine vétérinaire, pour certaines infections non passibles d'une vaccination expérimentale, telle que la peste du porc, on procède à l'immunisation des sujets par la méthode suivante : On met les organismes

en état d'immunité passive par une injection de sérum et on les laisse systématiquement en milieu contaminé.

Nous arrivons donc à cette conclusion :

L'immunité transmise doit son importance autant à la résistance qu'elle procure au jeune qu'à l'auto-vaccination qu'elle lui permet de réaliser.

CAS DE	SUJET	ANTICORPS	L'ÉTAT réfractaire est encore constaté au bout de	Les ANTICORPS sont encore constatés au bout de
EHRlich	Souris	Antiricine	90 jours	
BURCKARDT	Mouton	Clavelée	42 —	
KITASATO	Bœuf	Charbon sympt.	50 —	
VAILLARD	Lapin	Charbon	150 —	
—	—	—	90 —	
—	Cobaye	Vibrion avicide	150 —	
—	Lapin	Tétanos	150 —	
RICKERT	Agneau	Clavelée	40 —	
WIDAL et SICARD	Enfant	Aggl. typhiques		21 jours
DAUNIC	—	—		33 —
SCHUMACHER	—	—		90 —
HOWEL et EBY	Lapin	—		26 —
ACHARD	Cobaye	Aggl. <i>Proteus</i>		42 —
RÖMER	Poulin	Antitox. dipht.		120 —
DEBRÉ et JOANNON	Enfant	—	180 —	
Nat. LARRIER, RAMON et GRASSET	—	Antitox. tétan.	60	
DEBRÉ et JOANNON	—	Rougeole	90 —	240 —
DEBRÉ et LELONG	—	Tuberculose		90 —
HOWEL et EBY	Lapin	Hémolysines		42 —
—	—	Méningoc.		33
—	—	—		33 —
—	—	Opsonines typh.		32 —
FRASER	Chat	Venin serpent	50 —	
REYMANN	Chèvre	Antitrypsine		120 —
—	—	Staphylo-anti- lysine.		30 —

CINQUIÈME PARTIE

Conclusions

Conclusions théoriques

Nous ne nous dissimulons pas combien peut être hasardeuse et délicate l'interprétation des résultats que nous venons de rapporter. Ils sont rarement concordants, souvent divergents, parfois contradictoires.

On ne saurait s'en étonner. Ils sont obtenus dans des conditions expérimentales si différentes ! Presque avec chaque auteur, nous voyons varier les sujets d'expériences, depuis la souris jusqu'au cheval, en passant par l'homme. Les antigènes ne sont pas plus constants : bactéries, virus filtrants, toxines microbiennes ou végétales, venins, substances chimiques sont tour à tour utilisées. Les tests de l'immunité offrent la même diversité : tantôt anticorps (agglutinines, précipitines et hémolysines), tantôt résistance à des doses mortelles de virus.

Il nous faut bien noter aussi que nombre des expériences entreprises, jadis très probantes, prêtent aujourd'hui à la critique. Telles sont celles qui mettent en jeu des virus classés depuis dans le groupe des antigènes microscopiques et filtrables susceptibles d'une transmission à travers un placenta non altéré. Les mêmes réserves doivent être formulées en ce qui concerne toute tentative expérimentale

utilisant des bactéries génératrices de formes granulaires filtrables (B. tuberculeux, B. d'Eberth, B. dysentérique).

Toutefois, parmi toutes ces variables, certains faits nous paraissent relativement constants. Ils n'en ont qu'une plus grande valeur. C'est à les mettre en évidence que nous nous sommes attaché. Et c'est à leur lumière que nous exposerons notre conception de l'immunité transmise.

CONCEPTION DE L'IMMUNITÉ TRANSMISE :

C'est de sa mère que le jeune reçoit toutes les immunités qu'il présente dans les premiers mois de la vie. Le rôle du père n'a jamais été établi d'une façon certaine.

On admettait jusqu'à présent que la transmission s'effectuait uniquement par voie placentaire. Nous pensons avoir suffisamment démontré que la voie digestive, par l'intermédiaire du lait et *surtout du colostrum*, joue un rôle au moins aussi considérable.

Ce rôle du colostrum nous paraît tout à fait remarquable. Ce produit est élaboré dès le début de la gestation. Il contient, en très grandes proportions, les substances protéiques (globulines) auxquels les anticorps s'adsorbent le plus facilement.

Au cours de la gestation, les anticorps s'accumulent dans la glande mammaire, à tel point que leur proportion est parfois bien supérieure dans le colostrum à celle du sérum maternel.

Dès l'accouchement, le colostrum est offert au jeune au moment où ce dernier est le plus apte à absorber les anticorps qui s'y trouvent. Ne peut-on penser, dans ces conditions, que la transmission de l'immunité constitue la fonction essentielle du colostrum ?

Ainsi l'immunité transmise nous apparaît-elle comme s'élaborant à tous les stades du développement de l'être. Le plus souvent, c'est au cours de la vie utérine qu'elle s'établit. Dans les jours qui suivent la naissance, elle s'achève; absente à ce moment, elle se constitue entière-

ment; seulement ébauchée, elle se complète; déjà constituée, elle se renforce. Et c'est ainsi que le rôle du colostrum et du lait, qu'il soit initial ou secondaire, demeure capital.

Conclusions pratiques

Parmi les faits que nous avons isolés, il en est qui comportent des applications pratiques.

I. L'immunité de la mère est susceptible d'être transmise au nouveau-né.

Chez l'animal cette transmission est constatée par un grand nombre d'auteurs, chez des sujets très différents, et avec les antigènes les plus divers.

Chez l'homme elle n'a, jusqu'à présent, été obtenue que dans le tétanos par Nattan-Lairier, Ramon et Grasset (1925).

Les notions que nous possédons sur l'immunité transmise nous autorisent à penser qu'elle est réalisable dans bien d'autres cas, tant chez l'homme que chez l'animal.

II. Le colostrum joue un rôle important dans la transmission de l'immunité.

1° Le rôle du colostrum est, d'une façon générale, si important que dans les essais de transmission qui pourront ultérieurement être tentés on devra toujours envisager le rôle de la voie digestive qui est capable de remplacer ou de compléter une transmission placentaire absente ou insuffisante.

2° D'autre part, nous avons établi que :

a) Le colostrum peut renfermer des anticorps;

b) Le nourrisson est capable de les absorber.

Nous ne possédons encore aucune notion précise sur les substances immunisantes du colostrum et du lait de la femme normale (c'est-à-dire celle qui n'a pas acquis, par

vaccination ou maladie, une immunité particulière). Toutefois, nous savons que tout individu adulte possède des immunités acquises qui lui permettent de résister aux multiples agents infectieux qui l'assaillent sans cesse. Or, ne pouvons-nous admettre que ces immunités acquises se traduisent par la présence dans le sang maternel, *sous une forme plus ou moins facile à déceler*, de substances immunisantes ? Ces substances ne sont-elles pas aussi capables que les divers anticorps que nous avons étudié de passer dans le lait, et du lait dans l'économie du jeune ? C'est pourquoi nous estimons que **l'enfant ne doit jamais être privé du colostrum maternel**. On ne saurait enlever à un être aussi fragile cette possibilité d'acquérir, à si peu de frais, une ou plusieurs immunités, fussent-elles partielles et transitoires.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

I. La résistance des jeunes à certaines infections est due à une immunité transmise par les ascendants.

II. Cette immunité présente tous les degrés, depuis la transmission d'anticorps à peine décelables jusqu'à celle d'un véritable état réfractaire.

III. La littérature fournit de nombreux exemples de transmission de l'immunité, tant chez l'homme que chez l'animal.

IV. Cette transmission de l'immunité est réalisée spontanément. Elle est aussi réalisable expérimentalement.

V. L'importance de la transmission cellulaire (séminal) est tout à fait secondaire.

Le rôle du père n'a jamais été démontré.

C'est la mère qui transmet au jeune toutes les immunités qu'il présente dans les premiers mois de sa vie.

VI. La voie placentaire et la voie digestive constituent les deux principaux modes de transmission de cette immunité. Parfois, l'une de ces voies est seule en cause; plus souvent, elles se complètent et c'est l'une ou l'autre qui prédomine :

1° Dans la *transmission placentaire*, le placenta, qui arrête en général les antigènes, laisse passer librement les anticorps qui réalisent l'immunisation passive du fœtus;

2° Dans la *transmission digestive*, c'est le colostrum qui constitue l'agent de transmission par excellence des

anticorps qui, accumulés dans la glande mammaire au cours de la gestation, sont éliminés à doses massives dès l'accouchement.

La transmission digestive de l'immunité relève de plusieurs facteurs (*sujet, âge du sujet, qualité et quantité des anticorps, milieu vecteur*). De tous, c'est l'âge qui est le plus important.

VII. L'immunité transmise est *de nature passive*.

VIII. L'immunité transmise est fonction du sujet, de l'antigène et de l'immunité de la mère.

IX. *L'immunité de la mère* la conditionne étroitement :

1° Le degré de cette immunité importe seul;

2° Le moment où la mère contracte son immunité n'est à considérer que dans la mesure où il en modifie le degré. Dans la majorité des cas, c'est l'immunité acquise pendant la gestation qui est le mieux transmise;

3° A degré égal, la nature de l'immunité maternelle est sans importance. Toutefois l'immunisation active semble préférable (uniquement parce qu'elle confère un degré d'immunité plus élevé);

X. L'étude de *l'immunité transmise à l'enfant* montre que :

1° *Le moment d'apparition* de l'immunité dépend :

a) Du milieu vecteur des anticorps;

b) De la nature de l'immunité conférée à la mère;

2° *Le degré* de l'immunité transmise à l'enfant peut être considérable (résistance à deux cents doses mortelles). Elle est aussi très variable. Ses variations sont conditionnées par les multiples facteurs de l'immunité transmise;

L'étude du rapport entre l'immunité de la mère et l'immunité du jeune montre que l'immunité du jeune peut être inférieure, égale ou supérieure à l'immunité maternelle. Dans la grande majorité des cas, elle est inférieure.

3° *La durée* de l'immunité transmise à l'enfant est rela-

tivement courte : maximum pour l'état réfractaire : 180 jours; maximum pour la persistance des anticorps : 240 jours;

Mais l'importance de l'immunité transmise tient autant à l'autovaccination qu'elle permet à l'enfant de réaliser qu'à la résistance qu'elle lui confère.

XI. *L'immunité transmise est capable de se constituer entièrement ou tout au moins de se compléter par l'allaitement. Aussi l'enfant ne doit-il jamais être privé du colostrum maternel*, qui est le meilleur facteur de l'immunité transmise.

XII. Une étude méthodique de l'immunité transmise mérite d'être entreprise. Elle doit conduire à de nouvelles applications pratiques.

VU : *Le Président de la thèse,*

F. WIDAL.

VU : *Le Doyen,*

H. ROGER.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE ⁽¹⁾

1879

BURCKARDT. Zur intrauterinen Vaccination. *Deutscher Archiv für klinische Medizin*, 1879, t. XXIV, p. 506.

1880

CHAUVEAU. Du renforcement de l'immunité des moutons algériens à l'égard du sang de rate par les inoculations préventives. Influence de l'inoculation de la mère sur la réceptivité du fœtus. *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 19 juillet 1880, t. XCI, p. 148.

1886

DUCLAUX. Le microbe et la maladie. Paris, 1886.

WATSON-CHEYNE. A study of certain of the conditions of infectious. *The British medical Journal*, 1886, p. 197.

1889

CHAUVEAU. Sur les propriétés vaccinales des microbes ci-devant pathogènes. *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 1889, t. CVIII, p. 319.

HOEGYES. Contribution expérimentale à quelques questions pendantes au sujet de la rage. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1889, t. III, p. 429.

KITASATO. Ueber den Rauschbrandbacillus und sein Culturverfahren. *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten*, 1889, t. VI, p. 105.

(1) Nous avons pris le soin d'indiquer dans le texte la date de chacun des travaux mentionnés. Ceux-ci se trouvant classés ici par année, il sera facile d'en retrouver l'origine.

Quelques travaux seulement ont été cités d'après un autre auteur et mention en a été faite dans le texte.

Toutes les traductions ont été faites aussi littéralement que possible, la clarté du texte dû-elle en souffrir.

1891

ARLOING. Les virus. Paris, 1891.

TIZZONI et M^{me} CATTANI. Ueber die Art, einem Thiere die Immunität gegen Tetanus zu übertragen. *Centralblatt für Bakteriologie*, 1891, t. IX, p. 189.

1892

EHRlich. Ueber Immunität durch Vererbung und Säugung. *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten*, 1892, t. XII, p. 183.

1893

BRIEGER et COHN. Beiträge zur Konzentrierung der gegen der Wundstarrkrampf schützenden Substanz aus der Milch. *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten*. 1893, t. XV, p. 439.

BRIEGER et EHRlich. Beiträge zur Kenntniss der Milch immunisierter Tiere. *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten*, 1893, t. XIII, p. 336.

CHARRIN et GLEY. Recherches sur la transmission héréditaire de l'immunité. *Archives de Physiologie normale et pathologique*, 1893, t. V, p. 75.

GLEY et CHARRIN. Influences héréditaires expérimentales. *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 1893, t. CXVII, p. 635.

KLEMPERER. *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmacologie*, 1893, t. XXXI, p. 356.

TIZZONI et CENTANNI. Die Vererbung der Immunität gegen Rabies von dem Vater auf das Kind. *Centralblatt für Bakteriologie*, 1893, t. XIII, p. 81.

VAILLARD. Sur quelques points concernant l'immunité contre le tétanos. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1893, t. VI, n° 6, p. 224.

1894

ARLOING, CORNEVIN et THOMAS. Sur la persistance des effets de l'inoculation préventive contre le charbon symptomatique et sur la transmission de l'immunité de la mère à son produit dans l'espèce bovine. *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 1894, t. XCIV, p. 1396.

EHRlich et WASSERMANN. Ueber die Gewinnung der Diphtherie Antitoxine aus dem Blutserum und Milch immunisierter Thiere. *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten*, 1894, t. XVIII, p. 237.

TIZZONI et CATTANI (cité par Ehrlich u. HÜBNER). Ueber die Vererbung der Immunität bei Tetanus. *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten*, 1894, t. XVIII, p. 51, et *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 1892, t. XVIII, p. 394.

1895

FISCHL et VON WUNSCHHEIM. Ueber Schützkörper im Blute des Neugeborenen; das Verhalten des Blutserums des Neugeborenen gegen Diphtheriebacillen und gegen Diphtheriegift. *Prager medizinische Wochenschrift*, 1895 : n° 45, p. 511; n° 46, p. 523; n° 47, p. 534; n° 48, p. 544; n° 49, p. 553; n° 50, p. 565; n° 51, p. 574.

FRASER. The treatment of snake poisoning with antivenene derived from animals protected against serpents' venom. *British medical Journal*, 1895, t. II, p. 416.

NEUMANN. Ernährungsweise und Infektions-Krankheiten im Säuglingsalter. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 1895, n° 50, p. 841.

WERNICKE. Ueber die Vererbung der künstlich erzeugten Diphtherie-Immunität bei Meerschweinchen. *Festschrift zur 100^e Jahre Stiftungsfeier des Med. Chir. Friedrich-Wilhelms Institut*, 1895, p. 525.

1896

ACHARD. Action agglutinante du lait de femme atteinte de fièvre typhoïde sur le bacille d'Eberth (Société Médicale des Hôpitaux). *Semaine Médicale*, 31 juin 1896, p. 303.

ACHARD et BENSANDE. Fièvre typhoïde chez une nourrice. Agglutination du bacille d'Eberth par le lait (Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 31 juillet 1896). *Bulletin et Mémoires*, p. 679.

ACHARD et BENSANDE. Sur la présence de la propriété agglutinante dans le plasma sanguin et les divers liquides de l'organisme. *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 28 septembre 1896, p. 505.

CHAMBRELENT et R. SAINT-PHILIPPE. *Société d'Obstétrique et de Gynécologie de Bordeaux*, novembre 1896.

CHARRIER et APERT. Recherche de la réaction agglutinante par la méthode de Widal dans les humeurs d'un embryon de trois mois expulsé par une malade atteinte de fièvre typhoïde bénigne (Société de Biologie, 26 décembre 1896). *Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. XLVIII, p. 1103.

DIEULAFOY, WIDAL et SICARD. Recherches sur la nature de la substance agglutinante et sa fixation sur les albumines du sang et des humeurs typhiques (Académie de médecine, 29 septembre 1896). *Bulletin et Mémoires*, 3^e série, 1896, p. 346.

G. ETIENNE. Passage de bacilles chez le fœtus à la faveur d'altérations placentaires. *Gazette hebdomadaire*, 23 février 1896.

ETIENNE. Absence de transmission du pouvoir agglutinant de la mère à l'enfant (Rapporté par DIEULAFOY, WIDAL et SICARD). Recherches sur la nature de la substance agglutinante et sa fixation sur les albumines du sang et des humeurs des typhiques. *Bulletin de l'Académie de médecine*, 29 septembre 1896, p. 346.

KRAUS. Das Vorhandensein der Antikörper des Typhusbacillus in der Milch einer mit Typhusleibern immunisirten Ziege über den Nachweis derselben. *Wiener klinische Wochenschrift*, 1896, t. IX, p. 1198.

MOSSÉ. Action agglutinante du colostrum sur le bacille d'Eberth (Société médicale des Hôpitaux de Paris, 27 novembre 1896). *Bulletin et Mémoires*, p. 818.

PFEIFFER. Ein neues Grundgesetz der Immunität. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1896, t. VIII, n° 7.

SCHMID et PFLANZ. Ueber das Verhalten der Frauenmilch zum Diphtherietoxin. *Wiener klinische Wochenschrift*, 1896, t. IX, n° 42, p. 955.

THIERCELIN et LENOBLE. *Presse Médicale*, 1896.

VAILLARD. Sur l'hérédité de l'immunité acquise (Contribution expérimentale). *Annales de l'Institut Pasteur*, 1896, t. X, p. 65.

WIDAL et SICARD. Recherches sur les propriétés agglutinatives et bactéricides du sérum des convalescents de fièvre typhoïde (Société médicale des Hôpitaux de Paris, séance du 9 octobre 1896). *Bulletin et Mémoires*, p. 687.

1897

ACHARD. Sur le passage de la propriété agglutinative à travers le placenta (Société de Biologie, 6 mars 1897). *Comptes rendus*, t. XLIX, p. 255.

CASTAIGNE. Transmission par l'allaitement du pouvoir agglutinant typhique de la mère à l'enfant (Société de Biologie, 13 novembre 1897). *Comptes rendus*, t. XLIX, p. 984.

DOGLIOTTI. Sulla mancanza della reazione agglutinante in culture di tifo aggiunte di siero e di altri liquidi tolti da un feto infettato di bacillo di Eberth. *Giornale della Reale Accademia di medicina di Torino*, 1897, t. LX, p. 418.

ESCHERICH. Versuche zur Immunisirung gegen Diphtherie auf dem Wege des Verdauungstractes. *Wiener klinische Wochenschrift*, 1897, t. X, n° 36, p. 799.

- FROEHNER. Zur Immunität bei Maul- und Klauenseuche. *Deutsche tierärztliche Wochenschrift*, 1897, p. 92.
- KRAUS. Ueber Antikörper in der Milch. *Centralblatt für Bakteriologie* (Originale), 1897, t. XXI, p. 592.
- LANDOUZY et GRIFFON. Transmission par l'allaitement du pouvoir agglutinant typhique de la mère à l'enfant. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1897, p. 950.
- MOSSÉ et DAUNIC. Séro-réaction chez l'enfant d'une femme atteinte de fièvre typhoïde pendant la gestation (Société de Biologie, 27 février 1897). *Comptes rendus*, t. XLIX, p. 238.
- SALOMONSEN et MADSEN. Recherches sur la marche de l'immunité active contre la diphtérie. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1897, t. XI, p. 315.
- STERN. Diagnostische Blutuntersuchungen beim Abdominaltyphus. *Centralblatt für Bakteriologie* (Originale), 1897, t. XXI, p. 478.
- WIDAL et NOBÉCOURT. Dissociation de la propriété immunisante de la propriété agglutinante. *La Semaine Médicale*, 1897, p. 295.
- WIDAL et SICARD. Transmission de la substance agglutinante typhique par l'allaitement. *La Semaine Médicale*, 1897, p. 282.
- WIDAL et SICARD. Recherches sur l'absorption de la substance agglutinante typhique par le tube digestif et sur sa transmission par l'allaitement (Société de Biologie, 24 juillet 1897). *Comptes rendus*, t. XLIX, p. 806.

1898

- FRAENKEL et OTTO. Experimenteller Beitrag zur Lehre von der Agglutinationswirkung des Typhus-serums. *Centralblatt für Bakteriologie* (Originale), 1898, t. XXIII, p. 230.
- LÖFFLER. *Oeffentliches Sanitätswesen*. Bericht der Commission zur Erforschung der Maul-und Klauenseuche bei dem Institut für Infektionskrankheiten in Berlin. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 1898, n° 33, t. XXIV, p. 562.
- SCHOLTZ. Beiträge zur Serodiagnostik des Abdominaltyphus. *Hygienische Rundschau*, 1898, t. VIII, n° 9, p. 417.

1899

- CARRIÈRE. Etude expérimentale sur le sort des toxines et anti-toxines introduites dans le tube digestif des animaux. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1899, t. XIII, p. 435.
- CHARRIN. Influence de la fièvre typhoïde de la mère sur l'évolution des rejetons. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1899, t. LI, p. 550.

- DIEUDONNÉ. Sur la transmission des agglutinines cholériques de la mère à l'enfant. *Festschrift zur Feier ihres fünfzigjahr Besteh. d. physik. med. Gesellschaft z. Würzburg*. 1899, p. 43.
- GENGOU. Sur l'agglutination du vibrion cholérique et du B. proteus. *Archives internationales de Pharmacie et de Thérapeutique*, 1899, t. VI, p. 299.
- GUINON. Rougeole, in *Traité de médecine de Charcot, Bouchard et Brissaud*, Paris, 1899, t. II, p. 482.
- KASSEL et MANN. Beiträge zur Lehre von der Gruber-Widals Serumdiagnose des Unterleibstypus. *Münchener medizinische Wochenschrift*, 1899, n° 18.
- MORGENROTH. Ueber den Antikörper des Labenzym. *Centralblatt für Bakteriologie (Originale)*, 1899, t. XXVI, p. 349.
- REMLINGER. Contribution expérimentale à l'étude de la transmission héréditaire de l'immunité contre le bacille d'Eberth et du pouvoir agglutinant. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1899, t. XIII, p. 129.

1900

- BEHRING. Allgemeine Therapie der Infektionskrankheiten, II^{er} Teile; p. 1058, Berlin, 1900.
- HALBAN. Agglutinationsversuche mit mütterlichem und kindlichem Blute. *Wiener klinische Wochenschrift*, 1900, t. XII, n° 24, p. 545.
- RODELLA. Experimenteller Beitrag zur Serumreaktion bei Proteus vulgaris. *Centralblatt für Bakteriologie (Originale)*, t. XXVII, 1900.

1901

- BEHRING. « Diphtherie ». Bibliothek von Coler, t. II, p. 183. Berlin, 1901.
- DZIERZGOWSKI. Ein Beitrag zur Frage der Vererbung der künstlichen Diphtherieimmunität. *Centralblatt für allgemeine Pathologie (Referat)*, 1901, t. XII, p. 715.
- HEKTOEN. Transactions of Congress American Phys. and Surgeons, 1901, t. VIII, p. 1.
- KRAUSS. Ueber das Vorkommen der Immunhämagglutinine und Immunhämolyse in der Milch. *Wiener klinische Wochenschrift*, 1901, p. 737.
- MORO. Biologische Beziehungen zwischen Milch und Serum. *Wiener klinische Wochenschrift*, 1901, n° 44, p. 1073.
- NICOLLE. *Eléments de Microbiologie générale*.
- PICK. Zur Kenntniss der Immunkörper. *Beiträge zur chem. Physiologie und Pathologie*, 1901, t. I.

- RÖMER. Untersuchungen über die Intrauterine und Extrauterine Antitoxinübertragung von der Mutter auf ihre Descendenten. *Berliner klinische Wochenschrift*, 1901, n° 46, p. 1150.
- SCHUMACHER. Beitrag zur Frage des Ueberganges der im Serum gesunder und typhuskranker Wöchnerinnen enthaltenen Agglutinine auf den kindlichen Organismus. *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten*, 1901, t. XXXVII, p. 323.
- TSCHISTOWITSCH et YOUREWITSCH. De la morphologie du sang des fœtus de lapin et de cobaye et de l'influence de l'infection de la femelle gravide sur le sang de ses fœtus. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1901, t. XV, p. 753.

1902

- HALBAN et LANDSTEINER. Ueber Unterschiede des fötalen und mütterlichen Blutserums und über eine agglutinations- und fällungshemmende Wirkung des Normalserums. *Münchener medizinische Wochenschrift*, 1902, 1, n° 12, p. 473.
- PICK. Zur Kenntniss der Immunkörper. *Beiträge zur Chem. Physiologie und Pathologie* (Hofmeisters), 1902, livr. 10-12.

1903

- BEHRING. The Cassel Lecture, 1903.
- BLOCH. Anatomische Untersuchungen über den Magen-Darmkanal des Säuglings. *Jahrbuch für Kinderheilkunde*, 1903, p. 121.
- DESCOS. La séro-réaction tuberculeuse chez l'enfant. *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 15 janvier 1903.
- DISSE. Untersuchungen über die Durchgängigkeit der jugendlichen Magen-Darmwand für Tuberkelbacillen. *Berliner klinische Wochenschrift*, 1903, t. XL, p. 4.
- LAGRIFFOUL et PAGÈS. Sur le passage de l'agglutination de la mère au fœtus dans le cas de tuberculose maternelle. *Société de Biologie*, 15 juillet 1903, p. 1115.
- STÄUBLI. Experimentelle Untersuchungen über die Ausscheidung der Typhus Agglutinine. *Centralblatt für Bakteriologie* (Originale), 1903, t. XXXIII, p. 375.

1904

- DADDI. *Revista di Clinica*, 1904.
- GANGHOFNER et LANGER. Ueber die Resorption genuiner Eiweisskörper im Magendarmkanal neugeborener Tiere und Säuglinge. *Münchener medizinische Wochenschrift*, 1904, t. XXXIV, p. 1497.

- HAMBURGER et SPERK. Biologische Untersuchungen über Eiweissresorption vom Darin aus. *Wiener klinische Wochenschrift*, 1904, n° 23, p. 641.
- KRIEDL et MANDL. Ueber den Uebergang der Immunhämolyse von der Frucht auf die Mutter. *Wiener klinische Wochenschrift*, 1904, t. XVII, n° 22, p. 611.
- LAGRIFFOUL et PAGÈS. Sur le passage de l'agglutinine de la mère au fœtus dans les cas de tuberculose maternelle (Société de Biologie, 25 juillet 1903). *Comptes rendus*, t. LV, p. 1115.
- MARX. Die Bestimmung kleinster Mengen Diphtherieantitoxins. *Centralblatt für Bakteriologie* (Originale), 1904, t. XXXVI, p. 141.
- MERCKEL. Ueber die Vererbung der Präzipitinreaktion. *Münchener medizinische Wochenschrift*, 1904, t. LI, p. 329.
- MORGENROTH. Die Vererbungsfrage der Immunitätslehre. In Kolle und Wassermann : *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen*, 1904, t. IV, p. 784.
- PALTAUF. Die Agglutination. In Kolle und Wassermann : *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen*, t. IV.
- REYHER. Ueber die Ausdehnung der Schleimbildung in den Magen-epithelium des Menschen vor und nach der Geburt. *Jahrbuch für Kinderheilkunde*, t. LX, livr. 1, p. 16.
- SALGE. Ueber den Durchtritt von Antitoxin durch die Darmwand des menschlichen Säuglings. *Jahrbuch für Kinderheilkunde*, 1904, t. LX, livr. 1.

1905

- BERTINO. Sul passaggio delle lisine dalla madre al feto. *Archivio italiana di Ginecologia*, 1905, et *Folia Haematologica* (Anal.), 1905, t. II, p. 624.
- DE BLASI. Ueber die Passage der Antikörper in die Milch und ihre Absorbierung durch den Säuglingsdarm. Kongress für Kinderkrankheiten, in Rom, 1904. *Centralblatt für Bakteriologie* (Referate), 1905, t. XXXVI, p. 353.
- DIEUDONNÉ. *Sitzungsberichte der Gesellschaft für Morphologie und Physiologie*, Munchen, 28 februar 1905.
- KAYSER. Diphtherie-antitoxinbestimmungen bei Mutter und Neugeborenen. *Zeitschrift für klinische Medizin*, 1905, t. LVI, p. 17.
- ROSTOCKI. *Verhandlungen des XXII^{ter} Kongress für innere Medizin*. Wiesbaden, 1905, p. 118.
- SALGE. Immunisierung durch Milch. *Jahrbuch für Kinderheilkunde*, t. LXI, livr. 3, 1905, I, p. 486.

1906

- ANDERSON. Transmission of resistance to diphteria toxine by the female guinea-pig to her young. *Journal of medical Research*, 1906, t. XV, p. 241.
- ANDERSON. Simultaneous transmission of resistance to diphteria toxine and hypersusceptibility to horse serum by the female guinea-pig to her young. *Journal of medical Research*, 1906, t. XV, p. 259.
- BANG et FORSSMANN. Untersuchungen über die Hämolysinbildung. *Centralblatt für Bakteriologie (Originale)*, 1906, t. XL, p. 151.
- BERTARELLI. Ueber aktive und passive Immunisation der Neugeborenen und Säuglinge auf dem Wege der Verdauungsorgane. *Centralblatt für Bakteriologie (Originale)*, 1906, t. XLI, p. 767.
- BORDET et GAY. Sur les relations des sensibilisatrices avec l'alexine. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1906, t. XX, p. 467.
- EICHELBERG. Ueber das Colostralfett des Menschen. *Archiv für Kinderheilkunde*, 1906, t. XLIII, p. 200.
- KLEINE et MÖLLER. Ueber ererbte Immunität. *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten*, 1906, t. LV, p. 179.
- NOVY et KNAPP. Studies on *Spirillum Obermeieri* and related organisms. *Journal of infectious diseases*, 1906, t. III, p. 291.

1907

- GAY et SOUTHARD. On serum anaphylaxis in the guinea-pig. *Journal of medical Research*, 1907, t. VI, p. 143.
- SCHKARIN. Ueber Präcipitation bei neugeborenen Kaninchen (Beitrag zum Studium der künstlichen Ernährung des Neugeborenen). *Archiv für Kinderheilkunde*, 1907, t. XLVI, p. 357.
- TURTON et APPLETON. The relative opsonic power of the mother's blood, serum and milk. *British medical Journal*, 1907, I, p. 865.

1908

- VON EISLER et SOHMA. Untersuchungen über den Opsoningehalt des Blutes gesunder, immunisierter Mütter und Neugeborenen. *Wiener klinische Wochenschrift*, 1908, t. XXI, p. 684.
- KONRADI. Ist die erworbene Immunität vererbar? *Centralblatt für Bakteriologie (Originale)*, 1908, t. XLVI, p. 41.
- MOLL. Ueber das Verhalten des jugendlichen Organismus gegen artfremdes Eiweiss und über seine Fähigkeit Antikörper zu bilden. *Jahrbuch für Kinderheilkunde*, 1908, I, t. LXVIII, p. 1.

ZAMMIT. Sur la transmission aux chevreaux d'une immunité vis-à-vis du « *Micrococcus melitensis* ». *Journal of Royal Medical Corps*, mars 1908.

1909

BORDET et GAY. *Studies in Immunity*. New-York, 1909, p. 363.

J. BAUER. Zur Biologie des Kolostrums. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 1909, t. XXXV, p. 1657.

HOPPE SEYLER-THIERFELDER. *Handbuch der physiol. und path. chem. Analyse*. Berlin, 1909, p. 719.

RÖMER. Ueber den Uebergang von Toxinen und Antikörpern in die Milch. *Handbuch der Milchkunde*, 1909.

THOMSON. Wasserman'sche Reaktion mit Milch. *Berliner klinische Wochenschrift*, 1909, t. XLVI, p. 2052.

1910

HEKTOEN et CARLSON. On the distribution of antibodies and their formation by the blood. *Journal of infectious diseases*, 1910, t. VII, p. 319.

MANDEL. *Proc. Soc. exper. Biologie and Medicine*, 1910, t. VII, p. 24.

PARIZOT et HANNS. *Revue médicale de l'Est*, 15 avril 1910.

RANSOM. The conditions which influence the duration of passive immunity. *Journal of Pathology and Bacteriology*, 1900, t. VI, p. 180.

R. TUNNICLIFF. Observations on the anti-infectious power of the blood of infants. *Journal of infectious diseases*, 1900, t. VII, p. 698.

1911

HAMMARSTEN-MANDEL. *Textbook of physiol. Chemistry*. New-York, 1911, p. 624.

L. HEKTOEN. On the local production of antibodies. *Journal of infectious diseases*, 1911, t. IX, p. 102.

RICKETTS et DICK. *Infection, Immunity and Serum-Therapie*. Chicago, 1911, p. 646.

ROSENKRANTZ. Réaction de Bordet-Gengou dans la tuberculose chez les nouveau-nés (Société de Biologie, 22 juillet 1911). *Comptes rendus*, t. LXXI, p. 142.

WEGELIUS. *Archiv für Gynæcologie*, 1911, t. XCIV, p. 266.

1912

FAMULENER. On the transmission of immunity from mother to offspring. A study upon serum hemolysins in goats. *Journal of infectious diseases*, 1912, t. X, p. 332.

1914

HERMANN (Ch.). Meales : incubation, infectivity, immunity, early manifestations. *Archiv of Pediatrics*, décembre 1914.

1916

CROWTHER et RAISTRICK. A comparative study of the proteins of the colostrum and milk of the cow and their relations to serum proteins. *The Journal of Biochemistry*, 1916, t. X, p. 438.

HUDDLESON. 56 th. Animal Report of the State Board of Agriculture of Michigan, 1916.

WILLIAMS. Diseases of the genital organs of domestic animals. *Journal of American veterinary medical Association*, t. XLIX, mai 1916.

1920

AGASSE-LAFFONT. Résultats du Schick-test. *In* Les applications pratiques du laboratoire à la clinique, p. 110.

BORDET. Traité de l'immunité dans les maladies infectieuses. Paris, 1920.

HOWEL et EBY. The transmission of specific immune bodies from the mother to the young. *Journal of infectious diseases*, 1920, t. XXVII, p. 550.

REYMANN. Sur la transmission de la mère aux petits des anticorps normaux (Société de Biologie). *Comptes rendus*, p. 1167.

1921

HOWE. An affect of the ingestion of colostrum upon the composition of the blood of new-born calves. *Journal of biological chemistry*, t. XLIX, 1921, p. 115.

RIBADEAU-DUMAS, CUEL et PRIEUR. Sur la transmission des anticorps bacillaires de la mère à son enfant. *Revue de la Tuberculose*, 1921, n° 5, p. 378.

WEIL et BOCCA. Non contagion de la rougeole dans les premiers mois de la vie. *Société médicale des hôpitaux de Lyon*, 3 mai 1921.

WELLS et OSBORNE. Anaphylaxis reactions with purified proteins from milk. *Journal of infectious diseases*, t. XXIX, p. 200.

WOODMANN. A comparative investigation of the corresponding proteins of cow and ox serum, cow's colostrum and cow's milk by the method of protein recemization. *The Journal of Biochemistry*, 1921, t. XV, p. 187.

1922

- COOKES. The transmission of complement-fixing substances from mother to child. *The American Review of Tuberculosis*, avril 1922, t. VI, p. 127.
- HERMANN. Immunisation against measles. *Archives of pediatrics*, septembre 1922.
- LEWIS et WELLS. The function of the colostrum. *Journal of American medical Association*, t. LXXVIII, n° 12, p. 863.
- LITTLE et ORCUTT. The transmission of agglutinins of *B. abortus* from cow to calf in the colostrum. *Journal of experimental Medicine*, 1922, I, t. XXXV, p. 161.
- ORCUTT et HOWE. The relations between the accumulation of globulins and the appearances of agglutinins in the blood of newborn calves. *Journal of experimental Medicine*, 1922, II, t. XXXVI, p. 291.
- SMITH et LITTLE. The significance of colostrum to the new-born calf. *Journal of experimental Medicine*, 1922, II, t. XXXVI, p. 181.
- SMITH et LITTLE. Cow-serum as a substitute for colostrum in newborn calves. *Journal of experimental Medicine*, 1922, II, t. XXXVI, p. 453.

1923

- CASSOUTE, BRAHIC et RAYBAUD. Réaction de Besredka positive dans le sang du cordon d'un nouveau-né d'une mère atteinte de méningite tuberculeuse. *Bulletin de la Société de Pédiatrie*, 1923, nos 1 et 2, p. 31.
- HERMANN. The relative immunity of infants five months of age to infection with measles. *New-York State Journal of Medicine*, octobre 1923.
- HUTINEL. Prophylaxie des maladies contagieuses et des infections. *Paris Médical*, 3 novembre 1923, p. 343.
- KUTTNER et RATNER. *American Journal diseases of children*, 1923, t. XXV, p. 413.
- NICOLLE et CONSEIL. Vaccinations préventives par voie digestive chez l'homme dans la dysenterie bacillaire et la fièvre méditerranéenne. *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*, t. XII, février 1923, n° 1, p. 67.
- PFFENNINGER et KRUPSKI. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, 1923, t. XV, p. 1.
- QUILLAN. The susceptibility of calves to contagious abortion when fed of milk from infected cow. *Union of South Africa Department of Agriculture, 9th and 10th Reports*, Pretoria, 1923, p. 559 et p. 600.

RAGSDALE et BRODY. *Journal of Dairy Science*, mars 1923.

SMITH et LITTLE. The absorption of specific agglutinins in homologous serum fed to calves during the early hours of life. *Journal of experimental Medicine*, 1923, t. XXXVII, p. 671.

J. TRAUM. The relation of Colostrum to Immunity of new-born calves. *The Cornell Veterinarian*, 1923, t. XIII, p. 135.

1924

J. et M^{lle} M. BORDET. Le pouvoir bactériolytique du colostrum et du lait. *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 24 novembre 1924, p. 1109.

DEBRÉ et LELONG. Transmission des anticorps tuberculeux de la mère à l'enfant; concentration ou réactivation au niveau du placenta. *Société de Biologie*, 6 décembre 1924.

DEBRÉ et LELONG. Les anticorps tuberculeux au cours de la primo-infection du nourrisson (Société de Biologie, 20 décembre 1924). *Comptes rendus*, t. XCI, p. 1383.

GALLI. Il lattante di fronte alla infezione morbillosa (Note di epidemiologia e di clinica. *La Clinica pediatrica*, t. VI, n° 11, novembre 1924, p. 661.

JOANNON. Les bases de la prophylaxie morbilleuse. Thèse de Paris, 1924.

METALNIKOFF. Sur l'hérédité de l'immunité acquise. *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 8 septembre 1924, p. 514.

RIBADEAU-DUMAS. La transmission des anticorps tuberculeux et des anticorps syphilitiques de la mère à son enfant. *Le Nourrisson*, mai 1924, p. 175.

WILLIAMS. Le diagnostic et le traitement de la salpingite chez la vache. *The Journal of the American veterinary medical Association*, septembre 1924, p. 695.

1925

BESREDKA. Immunisation locale. Paris, 1925.

BURNET. Sur une observation d'un enfant né d'une mère atteinte de fièvre ondulante. *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*, t. XIV, pp. 124 et 246.

DEBRÉ et JOANNON. Immunité et sensibilité du nouveau-né vis-à-vis de la rougeole. *Bulletin médical*, 28-31 janvier 1925.

DEBRÉ et LELONG. La transmission des anticorps tuberculeux de la mère à l'enfant. *Paris médical*, 1925, n° 1, p. 17.

T. IKEDA. *Scientific Reports from the Government Institute for infectious diseases* (Tokyo), 1925, t. III, p. 29.

MARIANI. La rougeole congénitale et la rougeole des premiers mois de la vie. Thèse de Paris, 1925.

Th. SMITH. L'importance du colostrum dans la prévention de la maladie des jeunes veaux. *The Cornell Veterinarian*, avril 1925, p. 173.

SMITH. Focal interstitial nephritis in the calf following interference with the normal intake of colostrum. *Journal of experimental Medicine*, 1925, t. XLI, p. 413.

SMITH et ORCUTT. The bacteriology of the intestinal tract of young calves with special reference to the early diarrhea (« scours »). *Journal of experimental Medicine*, 1925, t. XLI, p. 89.

1926

BURNET. Sur la résistance au *M. Melitensis* de chevreaux nés de chèvres infectées et nourries de lait infecté. *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*, 1925, t. XV, p. 145.

CALMETTE, VALTIS, BOQUET et NÈGRE. Infection expérimentale trans-placentaire par les éléments filtrables du virus tuberculeux. *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 19 octobre 1925, t. CLXXXI, p. 491.

CALMETTE, VALTIS et LACOMME. Sur la transmission intra-utérine du virus tuberculeux de la mère à l'enfant. *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 8 novembre 1926, t. CLXXXIII, p. 835.

DEBRÉ et JOANNON. La rougeole. Paris, 1926.

MARFAN. Prophylaxie de la rougeole, in *Clinique des maladies de la première enfance*. Paris, 1926, p. 115.

NATTAN-LARRIER, RAMON et GRASSET. De l'immunité antitétanique chez le nouveau-né. *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 23 août 1926, t. CLXXXIII, p. 456.

1927

ARLOING et DUFOURT. Le virus tuberculeux filtrant et les acquisitions nouvelles sur l'hérédité tuberculeuse. *Paris Médical*, n° 2, 5 janvier 1927.

NATTAN-LARRIER, RAMON et GRASSET. Recherches sur le passage des toxines et des antitoxines à travers le placenta (Société de Biologie, 29 janvier 1927). *Comptes rendus*, n° 4, p. 241.

